

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

Version 1.0 - Juni 2020
AWMF-Registernummer: 018/033OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	7
1.1.	Herausgeber	7
1.2.	Federführende Fachgesellschaft	7
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	7
1.4.	Kontakt	7
1.5.	Zitierweise	7
1.6.	Besonderer Hinweis	8
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	9
1.9.1.	Koordination und Redaktion	9
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
1.9.3.	Arbeitsgruppen	14
1.9.4.	Patientenbeteiligung	16
1.9.5.	Methodische Begleitung	17
1.10.	Verwendete Abkürzungen	17
2.	Einführung	23
2.1.	Geltungsbereich und Zweck	23
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	23
2.1.2.	Adressaten	23
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	24
2.2.	Grundlagen der Methodik	24
2.2.1.	Bewertung der Evidenz	24
2.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	25
2.2.3.	Statements	26
2.2.4.	Expertenkonsens (EK)	26
2.2.5.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten	26
3.	Epidemiologie des folliculären Lymphoms	28
3.1.	Deskriptive Epidemiologie des folliculären Lymphoms	28
3.2.	Analytische Epidemiologie des folliculären Lymphoms	29
4.	Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung	32
4.1.	Typische Symptome	32
4.2.	Die histologische Diagnostik	33
4.2.1.	Referenzpathologie	36
4.3.	Anforderung an die Diagnostik	36
4.3.1.	Untersuchungen bei Diagnosestellung	37

4.3.2.	Knochenmarkpunktion	39
4.3.3.	Untersuchungen bei „watch and wait“	40
4.3.4.	Erneute Untersuchung vor Therapieeinleitung	41
4.3.5.	Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom	42
4.4.	Geriatrisches Screening und Assessment	43
4.5.	Prognostische/prädiktive Faktoren	44
4.6.	Prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdagnostik von PET/CT und CT	47
4.6.1.	Positronen-Emissionstomographie und Computertomographie (PET/CT und CT)	47
4.6.2.	Initialdiagnostik	48
4.6.3.	Dagnostik im Rezidiv	52
4.7.	Die Erfassung und prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD)	53
4.7.1.	Initialdiagnostik	54
4.7.2.	Bestimmung von MRD im Therapieverlauf und zur Prognoseerfassung	54
4.8.	Stadieneinteilung von Patienten mit einem folliculären Lymphom	56
4.9.	Psychoonkologische Diagnostik	60
4.9.1.	Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik	60
4.9.2.	Psychoonkologisches Screening	60
4.9.3.	Psychoonkologisches Assessment	61
4.9.4.	Dagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen	62
4.9.5.	Indikation zur psychoonkologischen Versorgung	62
4.9.6.	Psychoonkologische Versorgung bei folliculären Lymphomen	63
4.10.	Fertilitätsprotektive Maßnahmen	63
4.10.1.	Risiken für die Fertilität	63
4.10.2.	Empfohlene Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion	67
5.	Aufklärung des Patienten und Therapieplanung	69
5.1.	Aufklärung	69
5.2.	Therapieplanung	72
6.	Therapie der frühen Stadien	74
6.1.	Strahlentherapie versus Strahlentherapie mit Systemtherapie	74
6.1.1.	Asymptomatische Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung	76
6.2.	Bestrahlungsvolumen	77
6.3.	Strahlendosis	78
7.	Zeitpunkt und Wahl der Erstlinien-therapie in fortgeschrittenen Stadien III und IV	80
7.1.	Patienten mit niedriger Tumorlast und ohne klinische Symptomatik	81
7.2.	Patienten mit hoher Tumorlast und/oder klinischer Symptomatik	83
7.2.1.	Indikationsstellung zur Therapie:	83
7.2.2.	Art der Therapie	83
7.2.3.	Anti-CD20-Antikörper	84

7.2.4.	Chemotherapie.....	85
7.2.5.	„Chemotherapie-freie“ Behandlungskonzepte.....	87
8.	Systemische Postinduktions-Therapien in der Erstlinientherapie .88	
8.1.	Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung	88
8.1.1.	Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung nach Immunchemotherapie	88
8.1.2.	Antinfektiöse Prophylaxe unter anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie.....	89
8.1.3.	Verkürzte Rituximab-Erhaltung	90
8.2.	Alfa-Interferon.....	91
8.3.	Radioimmuntherapie	91
8.4.	Vakzinierungsstrategien	92
8.5.	Autologe Stammzell-Transplantation	93
9.	Spezielle Subgruppen	95
9.1.	Pathologische Begutachtung.....	95
9.2.	In Situ folliculäre Neoplasie	95
9.3.	Folliculäre Lymphome Grad 3A	97
9.4.	Folliculäre Lymphome Grad 3B	98
9.5.	Primär extranodale folliculäre Lymphome	98
9.6.	Primär intestinale folliculäre Lymphome	100
9.7.	Primär kutane folliculäre Lymphome.....	102
9.8.	Folliculäres Lymphom - pädiatrischer Typ	103
9.9.	Transformierte folliculäre Lymphome	104
9.10.	Stark begleiterkrankte / funktionell eingeschränkte Patienten	107
10.	Rezidivdiagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung... 109	
10.1.	Diagnostik des Rezidivs.....	109
10.2.	Die histologische Diagnostik	109
10.3.	Anforderung an die Diagnostik	110
10.3.1.	Zeitpunkt und Diagnostik	110
10.4.	Prognostische/prädiktive Faktoren.....	112
11.	Therapie des Rezidivs	114
11.1.	Chemoimmuntherapie	115
11.2.	Neue Substanzen	120
11.2.1.	Neue Substanzen mit Zulassung beim folliculären Lymphom.....	120
11.2.2.	Neue Substanzen ohne Zulassung, jedoch breiter Studienlage.....	121
11.3.	Erhaltungstherapie	124

11.3.1. Rituximab	124
11.4. Strahlentherapie	127
11.5. Autologe Transplantation	127
11.6. Allogene Transplantation.....	130
11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim follikulären Lymphom.....	130
11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom	131
11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom	132
12. Nachsorge und Rehabilitation	134
12.1. Langzeitüberwachung und Rezidivfrüherkennung	134
12.1.1. Routinemäßige Kontrolluntersuchungen	134
12.2. Rezidivverdacht.....	137
12.2.1. Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom.....	137
12.3. Früherkennung von Sekundärneoplasien.....	138
12.4. Spätfolgen und Organtoxizität.....	140
12.5. Rehabilitation.....	142
12.5.1. Medizinisch-onkologische Rehabilitation.....	142
13. Supportivtherapie, Palliativmedizin und Komplementärmedizin 146	
13.1. Supportivtherapie.....	146
13.1.1. Prävention infektiöser Komplikationen.....	147
13.1.2. Tumorthherapie induzierte Neutropenie	148
13.1.3. Tumorthherapie induzierte Anämie.....	148
13.1.4. Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN).....	149
13.1.5. Tumor-assoziierte Fatigue	150
13.1.6. Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität	150
13.2. Komplementärmedizin	151
13.2.1. Ärztliche Kommunikation zur Komplementärmedizin.....	151
13.2.2. Pflanzliche Präparate	152
13.2.3. Ernährung und Nahrungsergänzung	153
13.2.4. Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren.....	154
13.2.5. Bewegungstherapie und körperliches Training.....	154
13.3. Palliativmedizinische Versorgung.....	155
14. Qualitätsindikatoren	156
15. Forschungsfragen	158
15.1. Versorgungsforschung	158
15.2. Therapieindikation	158
15.3. Biobanking.....	158
15.4. Patientenstratifikation	159
15.5. Beurteilung des Therapieerfolgs	159

15.6.	Diagnostik und Therapie limitierter Stadien des folliculären Lymphoms.	159
15.7.	Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Stadien des folliculären Lymphoms	159
15.8.	Diagnostik und Therapie des Rezidivs.....	160
15.9.	Diagnostik und Therapie von Subgruppen.....	160
16.	Tabellenverzeichnis	161
17.	Literaturverzeichnis	162

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 Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

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



1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

1.4. Kontakt

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

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/folikulaeres-lymphom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit 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 Speicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die 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 Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- App-Version in der -[App des Leitlinienprogramm Onkologie](#)

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/>)
- AWMF (www.leitlinien.net)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Koordinator:

- Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München

Ko-Koordinatorin:

- PD Dr. Nicole Skoetz, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln

Redaktion:

- Dr. Anna-Katharina Zoellner, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München
- Tina Jakob, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln
- Sonja Hackenberg, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München
- Melanie Metz, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann Prof. Dr. Michael Herold Prof. Dr. Martin Dreyling Prof. Dr. Wolfram Klapper Dr. med. Michael Unterhalt Prof. Dr. Christian Buske Stellv. PD Dr. Christian Scholz Stellv. PD Dr. Andreas Viardot
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Klaus Herfarth
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Christian Görg Stellv.: Dr. Corinna Trenker Stellv.: Prof. Dr. Ulrich Dührsen
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Ernst Rummeny
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	PD Dr. Valentin Goede
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Manfred Wick
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich Stellv.: Prof. Dr. Ulrich Dührsen
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Lorenz Trümper Stellv.: Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Thomas Pfluger Stellv.: Prof. Dr. Andreas Buck Stellv.: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Johannes Rosenbruch
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Falko Fend Stellv.: Prof. Dr. Peter Möller
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	Prof. Dr. Andreas Schüring Stellv.: Prof. Dr. Frank-Michael Köhn

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	PD Dr. Eva Hoster Stellv: Prof. Dr. Ulrich Mansmann
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO)	PD Dr. Michael Sandherr
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Krebsgesellschaft (AIO)	Dr. Lars H. Nipken
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG KBT)	Prof. Dr. Peter Dreger Stellv: Prof. Dr. Nicolaus Kröger Stellv: Prof. Dr. Kai Hübel
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) in der Krebsgesellschaft	Kerstin Paradies
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie der Krebsgesellschaft (AOP)	Prof. Dr. Peter Möller Stellv.: Prof. Dr. Falko Fend
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Krebsgesellschaft (PRiO)	Prof. Dr. Oliver Micke Stellv: Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Krebsgesellschaft (PSO)	Dr. Pia Heußner Stellv: Dr. Friederike Mumm
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der Krebsgesellschaft (ARO)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Krebsgesellschaft (ASORS)	Dr. Markus Horneber
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp Stellv: Rainer Göbel
Teilnehmende ohne Mandat	
Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO)	PD Dr. Christian Scholz
Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen GmbH (WINHO)	Dr. Walter Baumann
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Dr. Georg Maschmeyer Stellv: PD Dr. med. Sebastian Fetscher

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)	Prof. Dr. Kai Hübel PD Bastian von Tresckow
Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)	Dr. Christian Schmidt
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Sabine Kliesch Stellv.: Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Berufsverband der Deutschen Pathologen	Prof. Dr. Falko Fend Prof. Dr. Peter Möller

Die DGHO als federführende Fachgesellschaft, die primär in die Versorgung von Patienten mit einem follikulären Lymphom involviert ist, benannte 6 Mandatsträger. Alle übrigen Fachgesellschaften und die AGs innerhalb der DKG, sowie die Patientenvertretung der DLH benannten einen Mandatsträger. Aufgrund der besonderen Relevanz in der Patientenversorgung wurden als Experten ohne Mandate die Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome, die Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie, das Kompetenznetz Maligne Lymphome, das Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft an der Leitlinienerstellung beteiligt. Auf Wunsch der Deutschen Gesellschaft für Andrologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin wurde weiterhin die Deutsche Gesellschaft für Urologie gebeten eine Expertin zu benennen.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren außerdem zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt.

Aufgrund Ihrer besonderen Expertise wurden durch die Leitliniensteuergruppe folgende zusätzliche Autoren eingeladen:

- PD Dr. Alexandra Nieters
- Prof. Dr. Ulrich Dührsen
- Dr. Oliver Weigert
- Prof. Dr. Georg Heß
- PD Dr. Andreas Viardot
- Prof. Dr. med. Mathias Witzens-Harig
- Prof. Dr. med. Christiane Pott

An der Erstellung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Außerdem wurden angeschrieben und zur Teilnahme am Leitlinienprojekt eingeladen:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)

Aus Mangel an Kapazitäten wurde durch beide Organisationen eine Teilnahme am Leitlinienprojekt abgelehnt.

1.9.3. Arbeitsgruppen

Bei dem Kick-Off Meeting der Leitlinie wurden Arbeitsgruppen zur Bearbeitung der Themen der Leitlinie gegründet, siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder, AG Leiter fett gedruckt
Epidemiologie, Risikofaktoren	PD Dr. Alexandra Nieters Rainer Göbel
Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung	Prof. Dr. Wolfram Klapper Prof. Dr. Andreas Buck Prof. Dr. Christoph F. Dietrich Prof. Dr. Ulrich Dührsen Prof. Dr. Falko Fend Rainer Göbel PD Dr. Valentin Goede Prof. Dr. Christian Görg Dr. Ulrich Hackenberg Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig Dr. Pia Heußner PD Dr. Eva Hoster Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Frank-Michael Köhn Prof. Dr. Peter Möller Prof. Dr. Thomas Pfluger Prof. Dr. Christiane Pott Prof. Dr. Ernst Rummeny Dr. Christian Schmidt PD Dr. Christian Scholz PD Dr. Andreas Schüring Dr. Michael Unterhalt PD Dr. Andreas Viardot Dr. Manfred Wick
Aufklärung des Patienten und Therapieplanung	PD Dr. Michael Sandherr Dr. Walter Baumann Kerstin Paradies Dr. Ulrike Holtkamp
Therapie Indikation	Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann
Therapie des frühen Stadiums	Prof. Dr. Klaus Herfarth Dr. Ulrich Hackenberg Prof. Dr. Lorenz Trümper Prof. Dr. Heinz Schmidberger Prof. Dr. med. Mathias Witzens-Harig Prof. Dr. Oliver Micke

Arbeitsgruppe	Mitglieder, AG Leiter fett gedruckt
Therapie der fortgeschrittenen Stadien	<p>Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann Prof. Dr. Kai Hübel Prof. Dr. Christoph F. Dietrich Prof. Dr. Martin Dreyling Prof. Dr. Christian Buske Dr. Ulrich Hackenberg Prof. Dr. Lorenz Trümper</p>
Erhaltungstherapie	<p>Prof. Dr. Martin Dreyling Prof. Dr. Kai Hübel Prof. Dr. Christoph F. Dietrich Prof. Dr. Christian Buske Prof. Dr. Peter Dreger Prof. Dr. Thomas Pfluger Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann Prof. Dr. Andreas Buck Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig</p>
Subgruppen	<p>Prof. Dr. Christian Buske Prof. Dr. Wolfram Klapper PD Dr. Valentin Goede Prof. Dr. Klaus Herfarth PD Dr. Andreas Viardot</p> <p>Prof. Dr. Heinz Schmidberger Prof. Dr. Martin Dreyling Dr. Oliver Weigert PD Dr. Christian Scholz</p>
Rezidiv	<p>Prof. Dr. Michael Herold Dr. Christian Schmidt Prof. Dr. Wolfram Klapper Prof. Dr. Falko Fend Prof. Dr. Peter Möller PD Dr. Christian Scholz PD Dr. Andreas Viardot Prof. Dr. Christian Görg Prof. Dr. Ernst Rummeny Prof. Dr. Thomas Pfluger Prof. Dr. Andreas Buck Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig Dr. Manfred Wick Prof. Dr. Christoph F. Dietrich PD Dr. Valentin Goede PD Dr. Eva Hoster</p>
Therapie des Rezidivs	<p>Prof. Dr. Kai Hübel Prof. Dr. Heinz Schmidberger Prof. Dr. Georg Heß PD Dr. Bastian von Tresckow</p>

Arbeitsgruppe	Mitglieder, AG Leiter fett gedruckt
	Prof. Dr. Michael Herold Dr. Christian Schmidt PD Dr. Andreas Viardot Prof. Dr. Klaus Herfarth PD Dr. Eva Hoster Dr. Oliver Weigert Prof. Dr. Peter Dreger Prof. Dr. Georg Maschmeyer
Nachsorge und Rehabilitation	Dr. Michael Unterhalt Prof. Dr. Ulrich Dührsen PD Dr. Michael Sandherr Prof. Dr. Christian Görg Prof. Dr. Ernst Rummeny Dr. Lars H. Nipken Prof. Dr. Klaus Herfarth PD Dr. Valentin Goede Dr. Walter Baumann
Supportivmaßnahmen, Palliativmedizin und komplementäre Verfahren	Dr. Markus Horneber PD Dr. Michael Sandherr Prof. Dr. Georg Maschmeyer Dr. Johannes Rosenbruch Prof. Dr. Oliver Micke Kerstin Paradies Dr. Ulrike Holtkamp
Forschungsziele	Dr. Oliver Weigert Prof. Dr. Christian Buske PD Dr. Andreas Schüring Prof. Dr. Christoph F. Dietrich PD Dr. Alexandra Nieters

1.9.4. Patientenbeteiligung

Als Mitglied der Leitliniensteuergruppe war die Mandatsträgerin der Selbsthilfeorganisation Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH) aktiv und stimmberechtigt an der Erstellung der Leitlinie beteiligt, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Weiterhin waren sie und ihr Vertreter in den Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten intensiv eingebunden. Die Vertreter der DLH nahmen an beiden Konsensuskonferenzen teil.

Die Mandatsträgerin und ihr Vertreter sind außerdem in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert.

1.9.5. Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch:

die Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln

- PD Dr. N. Skoetz, T. Jakob, I. Monsef, M. Goldkuhle
- das Leitlinienprogramm Onkologie der DKG und AWMF
- DKG: Dr. MPH MSc M. Follmann, T. Langer, S. Eberhardt
 - AWMF: Dr. M. Nothacker

Begleitung der Qualitätsindikator Erstellung durch Bereich Zertifizierung der DKG

- Dr. S. Wesselmann, Dr. H. Adam

1.10. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AHB	Anschlussheilbehandlung
AE	Adverse Event
AG	Arbeitsgruppe
AG PRiO	Prävention und integrative Onkologie
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Krebsgesellschaft e.V.
AWMF	Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEAM	BCNU, Melphalan, Etoposid, Cytarabin
BMI	Body mass index

Abkürzung	Erläuterung
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.
CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CI	Confidence intervall
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CMV	Cytomegalievirus
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CR	Complete remission
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DAG KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
DGE BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutschen Krebshilfe
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e.V.

Abkürzung	Erläuterung
DLI	Donorlymphozyten
DNA	Deoxyribonucleic acid
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
DTFL	Duodenal-type follikuläres Lymphom
EbM	Evidence based medicine
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free survival
EG	Empfehlungsgrad
EK	Expertenkonsens
EPOCH	Etoposide, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin
ESA	Erythropoiesis stimulating agent
ESD	Effektive sterilisierende Dosis
FC	Fludarabin, Cyclophosphamid
FCM	Fludarabine, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FM	Fludarabine, Mitoxantron
G8	Geriatric 8
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GELF	Groupe d' Etudes des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Erläuterung
GLSG	German Low-Grade Lymphoma Study Group
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GvHD	Graft-versus-host-disease
GvL(D)	Graft-versus-lymphoma (disease)
GWAS	Genomweiten Assoziationsstudien
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDT	Hochdosistherapie
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HT	Histologische Transformation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IF	Involved Field
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KKP	Klinischer Konsenspunkt
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LDH	Laktat Dehydrogenase
LDRT	low dose radiotherapy

Abkürzung	Erläuterung
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MAC	Myeloablative conditioning
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
Sv	Sievert
n	Number
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NRM	Non-relapse mortality
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Overall response
OS	Overall survival
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
POD	Progression of disease
PR	Partial remission
PSO	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
QoL	Quality of life
R	Rituximab

Abkürzung	Erläuterung
RIC	Reduced-intensity conditioning
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIR	standardized incidence ratio
ST	Statement
SUV	Standardized Uptake Value
TBI	Total body irradiation
TESE	testicular sperm extraction
TNI	Total nodal irradiation
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation
WINHO	Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen GmbH
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 Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Das follikuläre Lymphom ist nach den diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen die häufigste bösartige Neubildung aus dem Bereich der malignen Lymphome in den Ländern der westlichen Welt. Die Inzidenz beträgt zwischen 15 und 20 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und hat in den letzten Jahren zugenommen. Die Erkrankung tritt vor allem im höheren Lebensalter auf (Durchschnittsalter bei Diagnosestellung > 60 Jahre) und ist durch ein individuell sehr heterogenes klinisches Erscheinungsbild und eine stark variierende Prognose gekennzeichnet. Einige Patienten haben über Jahre keine oder nur minimale Symptome, die keiner Behandlung bedürfen und eine annähernd normale Lebenserwartung haben. Andere Patienten weisen hingegen bereits bei Diagnosestellung oder kurz darauf Symptome auf und sterben trotz einer Immunchemotherapie innerhalb weniger Jahre.

Folgende Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des follikulären Lymphoms werden kontrovers diskutiert und unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt:

- Einsatz und Umfang der Strahlentherapie
- Indikation zur Erstlinientherapie
- Wahl der Erstlinientherapie
- Wahl der Rezidivtherapie
- Stellenwert der autologen Transplantation
- Therapie der malignen Transformation in ein hochmalignes Lymphom
- Therapie von follikulärem Lymphom Grad IIIb
- Zeitplan und Umfang der Nachsorge

Mittels der Beantwortung der Fragen zu diesen Themen in dieser S3-Leitlinie werden richtungsweisende Standards etabliert. Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen.

2.1.2. Adressaten

Primäre Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die Patienten mit follikulärem Lymphom behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Dazu zählen u.a. Onkologen, Hämatologen, Internisten, Allgemeinmediziner, Strahlentherapeuten, Radiologen, Pathologen, Nuklearmediziner, Radioonkologen, Psychoonkologen und Pflegekräfte genannt. Der Anwendungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Versorgungs- und Rehabilitationssektor.

Zielgruppe der Leitlinie sind auch Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit einem follikulären Lymphom, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger
- Krankenhäuser
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von Integrierten Versorgungs-
verträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie wird nach Abschluss der Konsultation und Publikation der Version 1 bis zur nächsten Aktualisierung oder maximal für 5 Jahre gültig sein.

Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen der Leitlinien. Bei dringendem Änderungsbedarf sind jedoch auch punktuelle kurzfristige Änderungen möglich. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitlinienssekretariat adressiert werden: follikulaeres-lymphom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

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

2.2.1. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker der Klinik 1 für Innere Medizin der Universität Köln (Evidence-based Oncology) entsprechend den Kriterien der EbM. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftlern (PD Dr. Nicole Skoetz, Tina Jakob, Marius Goldkuhle) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten.

Die Resultate der Bewertung wurden im Leitlinienreport in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und boten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage. Weiterhin wurde die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz nach dem GRADE-Systems angewendet, um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde liegt, standardisiert und formalisiert zu bewerten. Sämtliche Evidenztabelle und die Beurteilung des Vertrauens in die Effektschätzer mittels GRADE werden unter Kapitel 10. des Leitlinienreports dargestellt.

Die Studien wurden zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen den Experten der Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt.

2.2.1.1. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [1]. Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung beim Kick-Off Meeting priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gehen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wird. 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 [2]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [2]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [3]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [4]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [5]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [6]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [7]

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [8]

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

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group

(www.grade.pro.org):

Tabelle 4: 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.	⊕⊖⊖⊖

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [9]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel [1.9.2](#)) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in [Tabelle 6](#) den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe [2.2.3](#)) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe [2.2.1](#)) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 5](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 6: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

2.2.3. 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.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 5](#).

2.2.5. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

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 (Raummieten, Technik,

Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle an der Leitlinie beteiligten Personen (Kordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren, Redaktion) legten schriftlich ihre Interessen gemäß dem Formblatt der AWMF (Version vom 17.01.2018) dar. Die offengelegten Angaben sind im Leitlinienreport tabellarisch zusammengefasst (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/folikulaeres-lymphom/>).

Zum Umgang mit Interessenkonflikten wurde auf dem Kick-Off Meeting am 08.02.2017 das folgende Prozedere beschlossen und im Weiteren umgesetzt:

Eine Kommission (Prof. B. Wörmann [DGHO]; Vertreter des MDK; Dr. M. Follmann [OL-Offivce]) zur Bewertung der dargelegten Interessen wurde nach dem Kick-Off Meeting eingerichtet. Es wurde beschlossen durch diese Kommission eine Bewertung der Angaben nach AWMF-Regelwerk durchführen zu lassen.

Eine erste Bewertung der Interessenserklärungen wurde durch die Kommission am 01.08.2017 durchgeführt. Hierbei wurde bei Teilnehmern in Leitungsfunktionen (Koordination, AG Leitung), die gemäß AWMF-Regelwerk in die Kategorie „moderate Interessenkonflikte“ bewertet wurden, beschlossen, einen Teilnehmer ohne Interessenkonflikte als Ko-Leitung zu einzusetzen. Dieses Prozedere wurde konsentiert und in der Folge umgesetzt.

Weiterhin wurden in Vorbereitung auf die Konsensuskonferenzen Empfehlungen identifiziert, in denen Bezüge zu berichteten Interessen das Abstimmungsergebnis beeinflussen könnten. Am 19.10.2018 wurden in einer Telefonkonferenz der Kommission erneut alle Interessenkonflikte bewertet und alle Empfehlungen hinsichtlich der Bezüge zu den deklarierten Interessen diskutiert. Es wurde innerhalb der Kommission für jeden einzelnen Teilnehmer die thematische Relevanz der angegebenen potentiellen Interessenkonflikte geprüft, hierbei wurden unter anderem Beratertätigkeiten mit thematischer Relevanz zur Leitlinie und regelmäßige honorierte Vortragstätigkeiten als moderater Interessenkonflikt gewertet.

Es wurden fünf Empfehlungen im Kapitel „Therapie des Rezidivs“ identifiziert, die durch explizite Empfehlungen eines Medikaments, das nur durch eine Firma vertrieben wird und für das keine Biosimilars bzw. Generika zugelassen sind, thematisch relevant waren. Zum Ausschluss einer Beeinflussung des Abstimmungsergebnisses wurde bei den Konsensuskonferenzen zu diesen Empfehlungen eine Doppelabstimmung (alle Mandatsträger und Enthaltung der Mandatsträger mit moderaten Interessenkonflikten) durchgeführt, wobei im Vorfeld konsentiert wurde, dass die Abstimmung unter Ausschluss von Personen mit moderaten Interessenkonflikten maßgeblich für das Konsensverfahren ist.

Die mögliche unangemessene Beeinflussung durch Interessenskonflikte wurde dadurch reduziert, dass die Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch Methodikerinnen der Klinik 1 für Innere Medizin Universität Köln (Evidence-based Oncology) ohne Interessenkonflikte erfolgte. Die formale Konsensbildung, interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie, sowie die öffentliche Begutachtung bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Epidemiologie des folliculären Lymphoms

Leitung: Alexandra Nieters

Rainer Göbel

3.1. Deskriptive Epidemiologie des folliculären Lymphoms

Non-Hodgkin Lymphome (NHL) beschreiben eine heterogene Gruppe von malignen Erkrankungen, die sich aus Zellen des lymphatischen Systems, vor allem B-Zellen, entwickeln. Das folliculäre Lymphom bildet nach dem großzelligen B-Zell-Lymphom sowie der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL) die Gruppe der häufigsten B-Zell NHL, die zusammen etwa 70 % aller NHL in Deutschland darstellen. Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland etwa 7900 Frauen und 9200 Männer neu an NHL [10]. Die auf die alte europäische Standardbevölkerung bezogene Neuerkrankungsrate pro 100000 Einwohner für NHL (ohne CLL) beträgt demnach 11,2 für Frauen und 15,9 für Männer und liegt damit unter den Raten in den USA, aber im europäischen Vergleich eher im oberen Drittel.

In dem Zeitraum wurden in Deutschland jährlich ca. 3100 folliculäre Lymphome diagnostiziert, etwas häufiger bei Frauen (53 %) als bei Männern (47 %) [10]. Die Diagnostizierten waren im Durchschnitt 66 Jahre alt und damit etwas jünger als die Neudiagnostizierten anderer häufiger B-Zell Neubildungen.

In den meisten westlichen Ländern und auch für Deutschland zeigte sich für die Gesamtgruppe der NHL eine deutliche Zunahme der Neuerkrankungsraten zwischen 1970 und dem Ende der 1990er Jahre. Seither schwächt sich diese Zunahme in den Erkrankungsraten ab, bzw. sind diese nahezu konstant [10, 11]. Bezogen auf folliculäre Lymphome wurde in den USA bis 2005 eine jährliche Steigerung der Neuerkrankungsraten um 2,3 % beobachtet, die sich allerdings auf die Gruppe der über 60-Jährigen beschränkte. Seither sind die Neuerkrankungsraten für folliculäre Lymphome in den USA relativ stabil [11], unterscheiden sich aber zwischen den verschiedenen Ethnien mit 2-3-fach höheren Erkrankungsraten für U.S. Amerikaner mit kaukasischer im Vergleich zu afrikanischer und asiatischer Herkunft [12]. Langfristige Trends in den Neuerkrankungsraten der letzten Jahrzehnte stehen für Deutschland nicht zur Verfügung, da erst kürzlich dazu übergegangen wurde, Erkrankungsraten gesondert für folliculäre Lymphome und andere Subtypen und nicht in der Gesamtschau aller NHLs zu berichten.

In Deutschland versterben jährlich etwa 6500 Menschen an einem NHL [10]. Die auf die alte europäische Standardbevölkerung bezogene Mortalitätsrate betrug 2014 3,1 für Frauen und 5,5 für Männer und liegt damit auf einem vergleichbaren Niveau wie der EU-weite Durchschnitt, aber niedriger als die der USA. Die altersstandardisierten Sterberaten in Deutschland und Europa sinken geringfügig aber kontinuierlich seit Mitte/Ende der 1990er [13, 14], sind in Deutschland aber in den letzten 10 Jahren relativ konstant [10]. Auswertungen europäischer Daten von über 30000 FL-Fällen (Eurocare-Daten) berichten eine Steigerung der altersstandardisierten Überlebensrate von knapp 60 % zwischen 1997/99 auf 74,3 % für den Zeitraum 2006/2008 [15]. Auf der Basis von Daten aus elf Krebsregistern (Zeitraum 2002-2006) errechnet sich für Deutschland eine fünfjährige relative Überlebensrate von 77,5 % mit etwas höheren Raten für Frauen (78,3 %) im Vergleich zu Männern (76,5 %) und niedrigeren Werten für Patienten über 75 Jahre (64,3 %)

[16]. Unterschiede in den entsprechenden Fünfjahresüberlebensraten zeigen sich auch in Abhängigkeit vom diagnostizierten Grad des folliculären Lymphoms mit höchsten Werten (80 %) für folliculäre Lymphome Grad 1, gefolgt von Grad 2 (75 %) und Grad 3 (66 %). Weitere deskriptive epidemiologische Auswertungen sollten demographische und epidemiologische Subgruppen in der Bevölkerung berücksichtigen, um frühzeitig vulnerable Gruppen in der Bevölkerung zu identifizieren.

3.2. Analytische Epidemiologie des folliculären Lymphoms

Ethnische Unterschiede in den Neuerkrankungsraten eines folliculären Lymphoms sowie insbesondere Ergebnisse aus Migrationsstudien deuten eine Beteiligung von Umwelt- und Lebensstilfaktoren auf das Risiko im Laufe des Lebens an einem folliculären Lymphom zu erkranken, an. So zeigten sich in U.S.-Studien niedrigere Erkrankungsraten bei asiatischen Einwanderern der ersten im Vergleich zu Folge-Generationen [17]. Auswertungen im Kontext des InterLymph-Konsortiums, eines internationalen Zusammenschlusses epidemiologischer Studien zur Erforschung der Entstehung von Lymphomen mit mehr als 17000 untersuchten NHL-Fällen und 23000 Kontrollen, beschreiben eine ätiologische Heterogenität der verschiedenen NHL-Subtypen [18]. Diese sind im Hinblick auf ihre Entstehungsgeschichte demnach individuell zu betrachten, was das Hinzuziehen historischer epidemiologischer Studien, bei denen i.d. Regel nicht zwischen den einzelnen NHL-Subtypen unterschieden wurde, erschwert. Im Folgenden sollen Faktoren vorgestellt werden, die speziell die Entstehung der FL-Subentität begünstigen bzw. wiederholt als protektive Faktoren diskutiert wurden. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse sind um wichtige Einflussgrößen auf das Krebsrisiko, wie beispielsweise Alter und Geschlecht, bereinigt:

Familiengeschichte: Auswertungen von Daten des InterLymph-Konsortiums von über 3500 FL-Fällen und über 22000 Kontrollen zeigen ein 1,5-fach bzw. 2-fach erhöhtes Risiko für folliculäre Lymphome im Zusammenhang mit einer positiven Familiengeschichte für hämatopoietische Tumoren bzw. NHL [19]. Auswertungen großer skandinavischer Bevölkerungsregister ergaben ein signifikant 4-fach erhöhtes Risiko für folliculäre Lymphome unter den Familienangehörigen von FL-Patienten [20]. Das Risiko für die übergeordnete Gruppe der B-NHL und Hodgkin-Lymphome war unter diesen Angehörigen 1,8-fach (signifikant) bzw. 1,4-fach (nicht signifikant), erhöht.

Im InterLymph-Datensatz, bestehend aus zusammengeführten Daten von 19 epidemiologischen Studien, wurde das Auftreten eines Sjögren-Syndroms dreifach häufiger von FL-Patienten berichtet als von Personen ohne NHL-Erkrankung. Ein signifikant 6-fach erhöhtes Risiko für NHL, vor allem für MALT-Lymphome, wurde im Rahmen einer Kohorte aus 1300 Patienten mit Primärem Sjögren-Syndrom bestätigt [21].

Lebensstil: Verschiedene epidemiologische Studien, einschließlich der Auswertungen der Daten des InterLymph-Konsortiums, berichten einen risikoerhöhenden Effekt des Rauchens auf das FL-Risiko bei Frauen, während bei Männern weder Rauchstatus noch Dauer und Anzahl der gerauchten Zigaretten einen Zusammenhang mit dem FL-Risiko zeigen [19] und [22].

Kohorten-Studien, bei denen der Rauch-Status vor der FL-Diagnose bei ehemals Nicht-Erkrankten erhoben wurde, bestätigen das etwa doppelt so hohe Folliculäres Lymphom-Risiko weiblicher Raucherinnen (95 % CI 1.20-3.77 [23, 24]. Auch häufige Passivrauch-Exposition in der Kindheit und als Erwachsener scheinen das FL-Risiko zu erhöhen [23]. Sechs und mehr Stunden Passivrauch-Exposition im Erwachsenenalter erhöhen das FL-

Risiko signifikant um das 2,4-fache. Kombinierte Betrachtungen epidemiologischer und genetischer Faktoren deuten auf ein mögliches Zusammenwirken von bestimmten Varianten des HLA-DRB1 Locus und Rauchen auf das FL-Risiko hin [25]. Eine vergleichbare sogenannte „Gen-Umwelt Interaktion“ wurde bereits für die Rheumatoide Arthritis beschrieben. Zu den risiko-erhöhenden Faktoren für follikuläre Lymphome gehört auch ein höherer Body Mass Index (BMI) im jungen Erwachsenenalter (OR=1.21 pro 5 kg/m² Steigerung des BMI) [19] und Adipositas im Erwachsenenalter, wie Daten einer großen prospektiven Studie aus Großbritannien zeigen [26].

In sogenannten „Genomweiten Assoziationsstudien“ (GWAS) wurde interindividuelle genetische Variabilität, insbesondere im Bereich des HLA Klasse II Locus, mit dem individuellen Risiko für follikuläre Lymphome assoziiert [27, 28]. Eine veränderte Antigen-Präsentation durch das Vorkommen bestimmter Aminosäuren an definierten Positionen der HLA-Antigen D related beta1 Untereinheit (HLA-DRB1) wurde als möglicher Mechanismus dieser prädisponierenden genetischen Variation postuliert. Weiterhin konnten genetische Varianten in diversen Immun- und Apoptose Genen wie CXCR5, ETS1, BCL2, LPP und PVT1 mit dem FL-Risiko verknüpft werden [28]. Das Tragen einzelner dieser Genvarianten führt allerdings nur zu einer geringfügigen, in der Größenordnung von 10 - 80 prozentigen Steigerung des individuellen Erkrankungsrisikos. Eine gemeinsame Betrachtung der Kombination gleich mehrerer Genvarianten sowie mögliche Interaktionen mit Umweltfaktoren sind Gegenstand derzeitiger Forschungsprojekte.

Ein Großteil (70 - 95 %) der follikulären Lymphome ist durch die t(14;18) Translokation charakterisiert, die in einer Fusion des Gens für den Apoptose-Regulator BCL2 mit dem Immunoglobulin H Locus resultiert, einhergehend mit einer gesteigerten Produktion des anti-apoptotischen BCL-2 Proteins. Im Rahmen einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Personen bei denen diese Translokation mit einer Häufigkeit von $>10^{-4}$ detektiert wurde, ein 23-fach höheres Risiko für follikuläre Lymphome aufwiesen als Personen, bei denen diese Translokation seltener gemessen wurde [29]. Erhöhte Spiegel dieser Translokation konnten bis zu 15 Jahre vor der späteren FL-Diagnose im Blut nachgewiesen werden und es fanden sich dort gleiche Bruchpunkte wie im Tumorgewebe, was auf eine gleiche Klonalität hindeutet. Bislang steht der Nachweis dieses möglicherweise prädisponierenden Biomarkers im Rahmen unabhängiger Studien aus, ebenso wie die Identifikation der Co-Faktoren, die für die möglicherweise krankheitsrelevante Akkumulation dieser Translokation verantwortlich sind. Ihre Anreicherungen bei Gesunden im Zusammenhang mit verschiedenen Expositionen, die mit einem erhöhten Lymphom-Risiko assoziiert wurden, wie beispielsweise Rauchen [30], Einsatz von Pestiziden [31] und Einnahme exogener Hormone [32], empfehlen jedoch weitere Forschungsprojekte, um die Bedeutung der t(14;18) Translokation als möglichen frühen Marker für follikuläre Lymphome weiter zu beleuchten.

Zu den beruflich bedingten Risikofaktoren zählt die Beschäftigung als Lackierer, wie Auswertungen der InterLymph-Daten zeigen. Diese Berufsgruppe befand sich 2,6-fach häufiger unter den FL-Fällen im Vergleich zur Gruppe der Nicht-Erkrankten [19]. Verschiedene epidemiologische Studien einschließlich großer Kohorten von Beschäftigten in der Landwirtschaft und in der Schädlingsbekämpfung, zeigen Hinweise auf erhöhte Risiken für NHL im Zusammenhang mit dem Einsatz von Pestiziden [33, 34]. Personen mit hoher Exposition mit den Insektiziden Lindan und Diazinon erkrankten mehr als 3.5-fach häufiger an follikulärem Lymphom als Nicht-Exponierte [34]. Auch das Herbizid Metolachlor wurde in einer U.S.-basierten landwirtschaftlichen Studie mit dem späteren Auftreten eines follikulären Lymphoms assoziiert [35]. Erste Hinweise von Auswirkungen höherer Pestizidbelastungen auf epigenetische Muster [36] deuten einen möglichen Mechanismus an, den es weiter aufzuklären gilt.

Ein inverser Zusammenhang mit dem FL-Risiko wurde wiederholt für Menschen mit Asthma, Heuschnupfen und Lebensmittelallergien beschrieben. In prospektiven Studien wurde dieser protektive Effekt allergischer und atopischer Erkrankungen allerdings nur bedingt bestätigt [37]. Auch wird der in Fall-Kontroll-Studien mehrfach berichtete negative Zusammenhang zwischen Alkohol-Konsum sowie Sonnenexposition und dem FL-Risiko im Rahmen prospektiver Studien nicht eindeutig unterstützt, was auf mögliche methodische Einschränkungen des ersteren Studien-Designs hinweisen könnte. Jedoch bestätigte kürzlich eine große Meta-Analyse prospektiver epidemiologischer Studien die negative Assoziation von Alkohol-Konsum und NHL- sowie FL-Risiko [38]. Niedrigere FL-Raten bei Personen mit Alkohol-assoziierten Erkrankungen, wie sie u.a. aus Schweden berichtet wurden [39], unterstützen den scheinbar inversen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und NHL-Risiko. Dieser unerwarteten Wechselbeziehung, da konträr zu der für diverse Krebserkrankungen in der Regel risikoerhöhenden Wirkung steigender Mengen Alkohol, sollte in Folgeprojekten zur Aufklärung mechanistischer Zusammenhänge, nachgegangen werden. Etwaige Lebensstilempfehlungen in Richtung eines höheren Alkoholkonsums verbieten sich hinsichtlich dessen vielfach negativer gesundheitlicher wie sozialer Konsequenzen.

Durch die zukünftige Einbeziehung von genetischen Informationen in die Betrachtungen der relevanten Umweltfaktoren hoffen Wissenschaftler möglichen Wirkmechanismen dieser potenziell risiko-erhöhenden oder -erniedrigenden Faktoren auf die Spur zu kommen. Der Stand der epidemiologischen Forschung sieht derzeit jedoch wenig Potenzial für die sogenannte „Primärprävention“ eines follikulären Lymphoms. Es lässt sich jedoch schlussfolgern, dass allgemeine Grundsätze eines gesunden Lebensstils, wie die Vermeidung des Rauchens und Übergewichts und moderater Alkohol-Konsum, auch einem niedrigeren FL-Risiko zuträglich sind. Folgestudien sollten das FL-Risiko von Patienten mit Sjögren-Syndrom wie möglicherweise auch von Personen mit häufigen t(14;18) Translokationen weiter quantifizieren. Weiterhin sind genetische und vor allem epigenetische Folgeprojekte im Kontext großer Studien nötig, um die Relevanz der genetischen und u.U. epigenetischen Prädisposition für follikuläre Lymphome zu beleuchten und die Häufigkeit derartiger Hochrisiko-Gruppen in der Bevölkerung abzuschätzen.

Neuere Auswertungen u.a. großer skandinavischer Bevölkerungsregister berichten ein leicht erhöhtes FL-Risiko im Zusammenhang mit dem Alter der Eltern [40]. Dieses deutet darauf hin, dass Teile des Erkrankungsrisikos möglicherweise bereits vorgeburtlich angelegt sein könnten – ein weiteres Betätigungsfeld für die zukünftige epidemiologische Forschung. Diese sollte auch weiterhin eine infektiöse Ätiologie im Blick halten, nachdem beispielsweise das Bakterium *Coxiella burnetii* [41] jüngst nicht nur bei Patienten mit DLBCL, sondern auch mit follikulärem Lymphom, detektiert wurde.

4. Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung

Leitung: Wolfram Klapper

Ko-Leitung: Eva Hoster

Falko Fend, Peter Möller, Christian Scholz, Andreas Viardot, Christian Görg, Ulrich Dührsen, Ernst Rummeny, Thomas Pfluger, Andreas Buck, Dirk Hellwig, Manfred Wick, Rainer Göbel, Christoph F. Dietrich, Valentin Goede, Christian Schmidt, Michael Unterhalt, Christiane Pott, Pia Heußner, Andreas Schüring, Frank-Michael Köhn, Sabine Kliesch

4.1. Typische Symptome

Christian Schmidt, Wolfram Klapper

Follikuläre Lymphome zeichnen sich klinisch durch ein langsames, aber stetig progredientes Wachstum aus. Entsprechend können viele Patienten gerade in frühen Stadien lange Zeit asymptomatisch sein. In einer deutschlandweiten Erhebung im Jahr 2009 zeigte sich, dass die charakteristischen Lymphknotenschwellungen bei knapp über der Hälfte der Patienten beobachtet werden [42].

Neben den charakteristischen, oft schmerzlosen Lymphknotenschwellungen treten bei einem Teil der Patienten unspezifische Leistungseinbußen (38 %) und Müdigkeit (34 %) auf [42]. B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) sind bei weniger als einem Viertel der Patienten nachweisbar, wobei Nachtschweiß mit 24 % das häufigste der drei B-Symptome ist (gefolgt von Gewichtsverlust bei 19 % und Fieber bei 8 % der Patienten) [42].

Laborchemisch können durch Knochenmarkinfiltration mit konsekutiver Verdrängung der normalen Hämatopoese Zeichen der hämatopoetischen Insuffizienz wie Leukopenie, Thrombopenie und/oder Anämie auftreten.

Weniger häufig sind extranodale Manifestationen, die alle Organsysteme betreffen können und je nach Lokalisation zu entsprechenden klinischen Beschwerden führen. In einer retrospektiven Auswertung von über 600 Patienten mit der Erstdiagnose eines follikulären Lymphoms in einem frühen Stadium lag in 20 % der Fälle eine extranodale Läsion vor. Am häufigsten befallen waren hier der Kopf-Hals Bereiche (42 %), der Gastrointestinaltrakt (14.6 %), und die Haut (10.8 %) [43].

4.2. Die histologische Diagnostik

Wolfram Klapper, Falko Fend, Peter Möller

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Diagnosesicherung soll eine histologische und immunhistochemische Untersuchung einer Gewebebiopsie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Diagnosesicherung soll eine möglichst große Gewebebiopsie gewonnen werden, wobei ein ganzer exzidiertes Lymphknoten einer Stanzbiopsie vorzuziehen ist.
	Starker Konsens

4.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	Ein zytologisches Aspirat ist für eine Diagnosestellung nicht ausreichend.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zur Initialdiagnostik ergibt sich aus dem klinischen, labormedizinischen (z.B. Anämie) oder bildgebenden Verdacht auf ein Lymphom oder eine andere hämatologische Neoplasie. Hierzu zählen unter anderem eine ätiologisch unklare Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie oder extranodale Tumormanifestationen mit begleitender Symptomatik (z. B. im Gastrointestinaltrakt). Die Indikation zur Initialdiagnostik kann sich auch aus einer histologischen Analyse ergeben, die aus anderem Grunde durchgeführt wurde (z.B. lymphomverdächtige Morphologie bei histologischer Untersuchung auf andere Erkrankungen, wie Metastasen solider Tumore).

Eine rein zytologische Untersuchung eines Aspirates ist für eine Diagnosestellung nicht ausreichend [44, 45]. Die diagnostische Qualität wird durch die Kombination der zytologischen Analyse mit einer Durchflusszytometrie des Lymphknotens verbessert [46]. Diese Diagnostik kann allerdings nur an frischen Aspiraten durchgeführt werden und steht in Deutschland, Österreich und der Schweiz in der Regel nicht zur Verfügung. Ferner ist weder durch die Zytologie noch durch die Durchflusszytometrie ein Grading von folliculären Lymphomen nach der WHO-Klassifikation möglich. Aus diesem Grund wird eine histologische Untersuchung einer Gewebebiopsie die Methode der Wahl, um die Diagnose eines folliculären Lymphoms zu sichern.

Die Histologie soll in jedem Fall durch eine Immunhistochemie ergänzt werden, um die B-Zell-Natur des Lymphoms (CD20, CD79a), den Keimzentrumsphänotyp (CD10, BCL6) und Malignitätskriterien (z.B. erniedrigte intrafollikuläre Proliferation, BCL2 Expression) nachzuweisen. Eine Analyse von B-Zellklonalität, Mutationen und Translokationen (z.B.

von Brüchen im BCL2, BCL6 oder MYC Gen) sind für die Diagnosestellung in der Regel nicht notwendig. Sie werden eingesetzt, wenn histologische und immunhistochemische Befunde (z.B. BCL2 Negativität) nicht eindeutig sind oder wenn klinische/histologische Befunde vorliegen (z.B. junges Patientenalter, diffuses Wachstumsmuster), die auf einen speziellen klinisch-pathologisch/genetischen Subtyp des folliculären Lymphoms hinweisen. Zu diesen Subtypen gehören vor allem das folliculäre Lymphom pädiatrischer Typ, das primär kutane Follikelzentrumslymphom, das duodenale folliculäre Lymphom und die *in situ* folliculäre Neoplasie (siehe auch Kapitel 9). Diese wesentlichen pathologischen und genetischen Eigenschaften sind in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7 Histologische Klassifikation folliculärer Lymphome

Follikuläres Lymphom, nicht weiter spezifiziert		<i>In-situ</i> folliculäre Neoplasie	Follikuläres Lymphom, pädiatrischer Typ	duodenaler Typ des folliculären Lymphoms	Primär kutanes Follikelzentrumslymphom
Prä-dominante klinische Präsentation	Lymphknoten und Knochenmark	Zufallsbefund in entzündlich/hyperplastischen Lymphknoten	Lokalisiertes Stadium, zervikale Lymphknoten, Kinder/junge Erwachsene, M>>F	Lokalisierte, auf Duodenum oder Gastrointestinaltrakt beschränkte Erkrankung	Lokalisierte, auf Dermis und Subkutis beschränkte Erkrankung, häufig Kopf/Halsbereich
Histologie	variabler Blastengehalt (Grad 1, 2 oder 3A), folliculär oder diffus	Neoplastische Zellen ausschließlich in Keimzentren und dort heterogen nachweisbar, unauffällige Lymphknotenarchitektur	Expansive Follikel, meist blastenreich	Follikulär, diffus Zellen bis in Zottenspitzen, wenige Blasten (Grad 1 oder 2)	Follikulär, oft diffus. Blastengehalt variabel.
Immunphänotyp	CD20+/BCL6+/CD10+ oder -/BCL2 + oder-/Ki67 sehr variabel	CD20+/BCL6+/CD10+ /BCL2 + Ki67 meist erniedrigt	CD20+/BCL6+/CD10+ /BCL2 meistens negativ oder nur schwach / Ki67 variabel, eher hoch (>50 %)	CD20+/BCL6+/CD10+ /BCL2 + Ki67 niedrig	CD20+/BCL6+/CD10 überwiegend negativ /BCL2 oft negativ, Ki67 variabel
Genetik	t(14;18) in ca. 85 % der Fälle nachweisbar	Meist t(14;18) nachweisbar	per Definition kein Nachweis von t(14;18)	nahezu immer t(14;18)	selten oder nie t(14;18)
Besonderheit		geringe Wahrscheinlichkeit der Progredienz zu manifestem folliculärem Lymphom	Keine Dissemination, keine Transformation	Keine Dissemination, Transformation extrem selten	Keine Dissemination, keine Transformation

Tabelle 7 angepasst nach Angaben in der WHO-Klassifikation [47] und den Erfahrungen der Autoren.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Diagnose gestellt werden kann, ist abhängig von der Größe der Gewebebiopsie. Klinisch relevante histologische Eigenschaften, wie z.B. die Transformation eines Lymphoms werden in großen Biopsien (Lymphknotenexzissaten) häufiger detektiert als in Stanzbiopsien [48]. Allerdings ist die Methode der Gewebeentnahme und damit die Gewebegröße im klinischen Alltag abhängig von der Zugänglichkeit der Läsionen und der Komorbiditäten [48]. Prospektive randomisierte multizentrische Studien, welche eine Exzision mit der Corebiopsie des Lymphknotens bei Verdacht auf Lymphom vergleichen, liegen dem Wissen der Autoren nach nicht vor.

4.2.1. Referenzpathologie

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histologische Diagnose sollte durch einen hämatopathologisch erfahrenen Pathologen gestellt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Diagnostik des folliculären Lymphoms in seinen in der WHO angegebenen Erscheinungsformen, seine Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten und die Benennung von Subtypen nach der WHO-Klassifikation setzt Erfahrung mit diesem Tumortyp und seinem nosologischen Umfeld voraus. Diskrepanzen in der Bewertung durch nicht-spezialisierte Pathologen auf der einen und spezialisierte Hämatopathologen auf der anderen Seite treten vor allem bei folliculären Lymphomen mit hohem Blastengehalt (Grad 3) und damit bei der Frage nach Transformation in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom auf [49, 50]. Die Konkordanz zwischen nicht-spezialisierter Pathologie und einem spezialisierten hämatopathologischen Zentrum lag bei folliculären Lymphomen Grad 1, 2 und 3A in einer großen nationalen Studie in Frankreich bei 85,5 %, bei Grad 3B nur bei 46,3 % [50].

4.3. Anforderung an die Diagnostik

Christian Scholz, Andreas Viardot, Christian Görg, Ernst Rummeny, Thomas Pfluger, Andreas Buck, Dirk Hellwig, Manfred Wick, Christoph F. Dietrich, Valentin Goede, Michael Unterhalt

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach histologischer Diagnosestellung sollten Untersuchungen zum Staging und Therapiebedarf innerhalb von 4-6 Wochen abgeschlossen sein.
	Konsens

Hintergrund

Nach Diagnosestellung eines folliculären Lymphoms werden durch entsprechende Untersuchungen das Stadium und der Therapiebedarf ermittelt. Weil bei den meisten

Patienten keine klinische Symptomatik besteht, die einen frühzeitige Therapieeinleitung notwendig macht, sollten die Untersuchungen in einem Zeitraum von 4-6 Wochen erfolgen.

4.3.1. Untersuchungen bei Diagnosestellung

4.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Nach Diagnosestellung sollten die folgenden Untersuchungen zum Staging und Bestimmung des Therapiebedarfs erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Anamnese · Körperliche Untersuchung · Computertomographie des Hals, Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel (wenn möglich) · ggf. ergänzend Sonografie · Laborchemische Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> - Blutbild - einschließlich Differenzialblutbild - Laktat Dehydrogenase - Leber- und Nierenwerte - β2 Mikroglobulin
	Starker Konsens
4.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Wenn nach klinischer Einschätzung relevante Komorbiditäten bestehen und sich aus einem Staging keine therapeutischen Konsequenzen ergeben könnten, kann auf eine CT-Untersuchung verzichtet oder diese durch eine Sonographie in Kombination mit einem Röntgen Thorax ersetzt werden.</p>
	Konsens
4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Nach Diagnosestellung sollte als prognostischer Parameter der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) errechnet und interpretiert werden.</p> <p><i>Siehe auch Kapitel 4.5</i></p>
	Starker Konsens

4.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf eine in der klinischen und bildgebenden Untersuchung nicht ausreichend erfasste Krankheitsmanifestation, klinisch unklaren Symptomen oder Laborwertveränderungen sollten weitere Verfahren durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor der Therapie mit Anthrazyklinen soll eine Echokardiographie zur Bestimmung der ventrikulären Funktion durchgeführt werden.
	Konsens

4.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Einleitung einer systemischen Therapie soll eine Hepatitis B, C und HIV Serologie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Nach Diagnosestellung eines folliculären Lymphoms werden durch entsprechende Untersuchungen das Stadium und der Therapiebedarf ermittelt. Aufgrund der überwiegend nodalen Präsentation der Erkrankung erfolgt dies überwiegend über eine angemessene Bildgebung und Laborparameter.

Eine CT Untersuchung von Hals, Thorax und Abdomen erfolgt zur Identifizierung von Patienten mit lokalisiertem Befall, zur Bestimmung des Risikoscores Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI, Kapitel 4.5) sowie zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen durch das Lymphom.

Laboruntersuchungen wie Leber- und Nierenwerte sind sinnvoll zur Erfassung von Komorbiditäten, die Laktat Dehydrogenase (LDH) und das Blutbild sowohl zur Einschätzung des Therapiebedarfs als auch für die Berechnung des Risiko-scores FLIPI (siehe Kapitel [4.5](#)).

Eine Ermittlung des HIV-, HBV- und HCV-Infektionsstatus soll vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen, insbesondere vor einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Zur Erhebung des Vakzinierungsstatus siehe Kapitel [13](#).

Follikuläre Lymphome treten zum einen oft bei älteren Patienten auf, bei denen therapielimitierende Komorbiditäten (z.B. eingeschränkte Nierenfunktion) vorliegen. Da bei Diagnosestellung oft auch kein Therapiebedarf besteht, ist es gerade bei dieser Patientengruppe möglich die therapiefreie Zeit unter Beobachtung, ohne alle diagnostischen Untersuchungen durchzuführen. Aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz bei Abwesenheit von Symptomen kann das Staging erst bei Auftreten von Symptomen durchgeführt werden (siehe auch [4.4](#)).

Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung sollten vor Therapieeinleitung durchgeführt werden, um die individuelle Therapiefähigkeit des Patienten abschätzen zu können und um gegebenenfalls das Therapieregime anzupassen. Insbesondere bei geplanter Gabe eines Anthrazyklins soll eine Echokardiographie erfolgen. Zu Empfehlungen zu neurologischen Untersuchungen vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie siehe Kapitel [13](#).

Die klinische Indikation zu weiteren diagnostischen Untersuchungen kann z. B. auch durch neu aufgetretene Beschwerden im Krankheitsverlauf entstehen. Bei Patienten in denen die empfohlenen Standarduntersuchungen in der klinischen Bewertung die Symptomatik nicht ausreichend erfassen und/oder erklären können, kann die Diagnostik entsprechend erweitert werden. [51-53]

Der Stellenwert der PET/CT in der Diagnostik nach Diagnosestellung wird in Kapitel 4.6 diskutiert.

Die Diagnostik beim Verdacht auf eine histologische Transformation wird in Kapitel 4.3.5 diskutiert.

Bezüglich fertilitätsprotektiver Maßnahmen siehe Kapitel [4.10](#)

4.3.2. Knochenmarkpunktion

Christian Scholz, Andreas Viardot, Falko Fend

4.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen des Stagings nach Diagnosestellung des folliculären Lymphoms sollte eine Knochenmarkstanzbiopsie und Knochenmarkaspiration zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls erfolgen.
	Starker Konsens

4.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen des Staging nach Diagnosestellung des folliculären Lymphoms kann bei den folgenden Erkrankungsvarianten auf eine Knochenmarkbiopsie zur Feststellung des Knochenmarkbefalls verzichtet werden. <ul style="list-style-type: none"> • In Situ folliculäre Neoplasie ohne Nachweis eines manifesten folliculären Lymphoms • Primär kutanes Follikelzentrumslymphom • Primär duodenales folliculäres Lymphom • Nicht therapiebedürftiger Patient mit einem Stadium nach Ann Arbor von mindestens III
	Konsens

Hintergrund

Im Rahmen des primären Staging des folliculären Lymphoms nach der Ann Arbor Klassifikation [54] ist eine einseitige Knochenmarkstanzbiopsie von ausreichender Größe (optimalerweise 2,5 cm beurteilbarer Markraum) erforderlich, da häufig eine stadienabhängige Stratifizierung der Therapie erfolgt. Insbesondere im Stadium I und zum Teil im Stadium II wird vor einer Bestrahlung durch die Biopsie auf Knochenmarkbefall geprüft, da dies das Stadium erhöhen und ggf. eine andersartige Therapie notwendig machen würde. Die zytologische Untersuchung eines Knochenmarkaspirats ist für die Diagnose einer Knochenmarkinfiltration nicht ausreichend. Die Durchflusszytometrie kann in vielen Fällen zwar einen Knochenmarkbefall feststellen, zeigt im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie aber häufiger falsch negative Befunde und erlaubt keine gute Quantifizierung, da Infiltrate des folliculären Lymphoms typischerweise paratrabekulär liegen und oft von deutlicher Fibrose begleitet werden, was die Aspiration erschwert [55-58]. Falsch negative Befunde der Knochenmarkbiopsie im Vergleich zur Durchflusszytometrie sind selten, insbesondere wenn ein ausreichend großes Trepanat vorliegt. Die PET/CT weist beim folliculären Lymphom wie bei anderen indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen nur eine geringe Sensitivität in Bezug auf die Feststellung des Knochenmarkbefalls auf [59] (siehe auch Kapitel [4.6.2.1](#)).

In Situ folliculären Neoplasien sind meistens Zufallsbefunde bei histologischer Untersuchung von Lymphknoten in einem anderen Kontext. Wenn keine weiteren lymphomverdächtigen Läsionen in der Bildgebung vorliegen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Knochenmarksbeteiligung sehr gering [47]. Gleiches gilt für primär kutane Follikelzentrumlymphome [60, 61]. Die Festlegung auf die beschriebenen Varianten setzt also voraus, dass die Ausbreitungsdiagnostik mittels Bildgebung erfolgt ist (siehe Kapitel [4.3](#) und Kapitel 9).

Wenn bildgebende Verfahren für ein primär duodenales folliculäres Lymphom sprechen, kann bei unauffälligem Blutbild auf eine Knochenmarkspunktion verzichtet werden, da ein Knochenmarkbefall unwahrscheinlich ist und sich in der Regel keine therapeutischen Konsequenzen ergeben (siehe auch Kapitel [9.6](#)). Ebenso kann bei einem Patienten, der klinisch oder anhand bildgebender Verfahren ein Stadium von mindestens III hat, auf eine Knochenmarkspunktion verzichtet werden, wenn er beim Diagnosezeitpunkt keine Behandlungsindikation hat und zunächst abgewartet wird („watch and wait“).

4.3.3. Untersuchungen bei „watch and wait“

Christian Scholz, Andreas Viardot

4.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten, bei denen nach Initialdiagnose keine Therapie eingeleitet wird („watch and wait“), sollten sich der zeitliche Abstand und der Umfang der Verlaufuntersuchungen nach dem klinischen Bild, dem Risikoprofil (z.B. FLIPI-Score) und den therapeutischen Konsequenzen richten.
	Starker Konsens

Hintergrund

Regelmäßige CT-Untersuchungen bei asymptomatischen Patienten sind in den meisten Fällen nicht notwendig. In vielen Fällen werden Kontrolluntersuchungen in den ersten zwei Jahren im Abstand von 3 Monaten durchgeführt. Hierbei erfolgen vor allem Anamnese, klinische Untersuchungen und ggf. sonographische Kontrollen von geeigneten Referenzläsionen. Entsprechend dem klinisch indolenten Verlauf können diese Abstände nach klinischem Ermessen verändert werden.

4.3.4. Erneute Untersuchung vor Therapieeinleitung

Christian Scholz, Andreas Viardot

4.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei klinischer Symptomatik, die eine Therapieeinleitung nach einer „watch and wait“ Periode erfordert, sollen erneut Diagnostikuntersuchungen einschließlich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren angewendet werden.</p> <p><i>Siehe Kapitel 4.3.1</i></p>
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei 20-50 % aller Patienten mit neudiagnostiziertem follikulärem Lymphom wird bei Symptombfreiheit keine Therapie eingeleitet („watch and wait“). Treten neue Symptome auf, sollen die Untersuchungen analog der Initialdiagnose wiederholt werden, um neue potenzielle Komplikationen zu erkennen und einen Ausgangsbefund für eine Therapie zu haben. Der Zeitraum, der neue Untersuchungen notwendig macht wird patientenindividuell festgelegt. Die Untersuchungen nach einer „watch and wait“ Periode unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen unmittelbar nach Diagnosestellung, weil sie erneut Stadium und Therapiebedarf erfassen sollen [59].

4.3.5. Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom

Christian Scholz, Andreas Viardot, Ulrich Dührsen, Dirk Hellwig

4.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine Transformation sollte eine Staging Untersuchung / weiterführende Diagnostik innerhalb von 2-4 Wochen durchgeführt werden.
	Konsens

4.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom soll die Manifestation histologisch untersucht werden.
	Starker Konsens

4.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischen Hinweisen auf eine Transformation und Unsicherheiten bezüglich der Lokalisation der Transformation kann beim folliculären Lymphom zur Festlegung des Biopsieortes eine PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine erhöhte LDH sowie ein erhöhtes Calcium, ausgeprägte B-Symptome, rasch wachsende Lymphom-Manifestationen und extranodale Herde sind mögliche Surrogatparameter für das Vorliegen einer histologischen Transformation in ein aggressives Lymphom [62]. Aufgrund der therapeutischen Relevanz sollte bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine Transformation innerhalb von 2-4 Wochen eine Staging Untersuchung/weiterführende Diagnostik durchgeführt werden. Je nach klinisch auffälligen Befunden/Manifestationen sollten, wenn notwendig, weitere Verfahren (z.B. Endoskopie, MRT, PET/CT) durchgeführt werden (siehe Empfehlung [4.9](#)).

Zur Bestätigung/Ausschluss der Transformation in ein aggressives Lymphom soll die auffällige Manifestation histologisch untersucht werden.

Bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine histologische Transformation kann eine PET/CT bei der Auswahl des zu entnehmenden Lymphknotens/Materials helfen. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass den metabolisch sehr aktiven Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein histologisch transformiertes folliculäres Lymphom zugrunde liegt.

In einer prospektiven Studie wurde bei 36 Patienten mit indolenten, davon 23 follikulären Lymphomen und klinischem Verdacht auf eine Transformation eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt [63]. Zum Nachweis der Transformation wurde die Läsion mit dem höchsten SUV biopsiert. Fünfzehn Patienten mit nachgewiesener hochmaligner Transformation wiesen signifikant höhere maximale SUV (Median 13,6; Spanne 7,1-41,2) auf als 21 Patienten, bei denen die Biopsie keine Transformation zeigte (Median 8,6; Spanne 1,7-17,0). Der aussagefähigste Grenzwert lag bei einem SUV von 14, oberhalb dessen Transformationen fast immer (94 % der Fälle) und unterhalb dessen Transformationen fast nie (lediglich 5 % der Fälle) vorlagen. Ein maximaler SUV >17 war immer mit einer Transformation vergesellschaftet. In einer retrospektiven, auf follikuläre Lymphome beschränkten Untersuchung betrug der maximale SUV in 80 Läsionen von 17 nicht transformierten Lymphomen $7,7 \pm 4,6$ und in 23 Läsionen von 2 transformierten Lymphomen $13,9 \pm 10,2$ [64]. Bei klinischem Verdacht auf eine Transformation und Unsicherheit hinsichtlich ihrer Lokalisation kann die PET/CT Hinweise auf einen für eine Biopsie geeigneten Ort geben.

Der positive prädiktive Wert jedoch war niedrig und eine histologische Sicherung bleibt deshalb notwendig [63, 65-68].

4.4. Geriatrisches Screening und Assessment

Valentin Goede

4.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren Patienten oder Patienten mit erheblicher Komorbidität solte bei Erst- oder Rezidivdiagnose eines therapiepflichtigen follikulären Lymphoms ein geriatrisches Screening (z.B. mit Geriatrics 8) und ggf. auch Assessment vorgenommen werden und das Ergebnis bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.
	Konsens

Hintergrund

Alte Patienten mit follikulärem Lymphom bilden eine sehr heterogene Gruppe hinsichtlich weiterer altersassoziierter Gesundheitsprobleme wie Ko- bzw. Multimorbidität, Polypharmazie und geriatrischer Syndrome.

Entitätsspezifisch liegen für das follikuläre Lymphom bislang weder retrospektive noch prospektive Untersuchungen zum Einsatz und Nutzen geriatrischer Screenings bzw. Assessments im Rahmen der Diagnostik vor. Eine Extrapolation der nachfolgend zusammengefassten, an Patientenkollektiven mit verschiedenartigen Neoplasien und Therapien gewonnenen Evidenz auf ältere Patienten mit follikulärem Lymphom ist zwar Unsicherheiten unterworfen, aber grundsätzlich geboten.

Allgemein wird von mehreren Fachgesellschaften bei älteren Patienten mit neoplastischer Erkrankung vor Beginn einer antineoplastischen Therapie ein geriatrisches Screening und - bei pathologischem Screeningergebnis - ein umfassenderes geriatrisches Assessment mit gezielter Quantifizierung sowie ggf. auch Einleitung von Maßnahmen zum Management von Komorbiditäten sowie kognitiven, nutritiven, lokomotorischen und anderen funktionellen Einschränkungen empfohlen [69-71]. Insbesondere für ältere Patienten mit soliden Tumoren, aber zum Teil auch für Patienten mit leukämischen oder

lymphatischen Neoplasien konnte gezeigt werden, dass ein geriatrisches Screening bzw. Assessment andernfalls unerkannt bleibende Gesundheitsprobleme aufdecken kann, deren Kenntnis eine genauere Abschätzung der individuellen Restlebenserwartung sowie des Toxizität- und Mortalitätsrisiko erlaubt und das hämato-onkologische Behandlungsvorgehen sowie der geriatrischen Mitbehandlung beeinflussen kann [71-76].

Im Krankheits- und Therapiekontext des follikulären Lymphoms können aufgrund der gegenwärtigen Datenlage weder die Fokussierung auf bestimmte Assessmentbereiche unter Ausklammerung anderer empfohlen, noch obligatorisch zu verwendende Assessmentinstrumente sicher benannt werden [70]. Bei Vornahme eines geriatrischen Assessments sind gegenwärtig bis zum Vorliegen einer spezifischeren Evidenzbasis daher am ehesten altersmedizinische Standardwerkzeuge einzusetzen. Das am meisten im hämato-onkologischen Kontext untersuchte geriatrische Screening ist derzeit Geriatric 8 (G8) [69].

4.5. Prognostische/prädiktive Faktoren

Eva Hoster, Falko Fend, Christian Schmidt

4.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Erstdiagnose eines follikulären Lymphoms sollte der FLIPI zur Abschätzung des möglichen Krankheitsverlaufs herangezogen werden.
	Starker Konsens

4.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	FLIPI, FLIPI-2 und m7-FLIPI sollen nicht zur Therapiesteuerung eingesetzt werden.
	Konsens

Hintergrund

Die Bedeutung des Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI, manchmal auch mit FLIPI-1 bezeichnet) [51] (s. Tabellen 8 und 9) zur Beschreibung der prognostischen Heterogenität beim follikulären Lymphom wurde seit seiner Entwicklung 2004 in zahlreichen Studien untersucht. Die größte Studie zur Bedeutung des FLIPI unter den aktuell eingesetzten Therapien stellt die Untersuchung zur National LymphoCare Study aus den USA dar [77], einer prospektiven Kohortenstudie, in der Patienten mit Erstdiagnose eines follikulären Lymphoms in 265 akademischen oder kommunalen onkologischen Zentren beobachtet wurden. Die Ergebnisse zeigten eine Auftrennung der Wahrscheinlichkeiten für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der drei FLIPI-Prognosegruppen sowohl in der Gesamtgruppe als auch in den Patientengruppen, die therapiefrei beobachtet wurden, eine Rituximab-Monotherapie, R-CVP oder R-CHOP erhalten hatten.

Der FLIPI gibt einen Anhalt dafür, wie sich Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben im Vergleich zu anderen Patienten mit follikulärem Lymphom darstellen (s.

Tabelle 9). Eine genaue Abschätzung von Überlebenswahrscheinlichkeiten für individuelle Patienten ist auf Basis der publizierten Daten nicht möglich.

Der nach der Einführung der CD20-Antikörpertherapie entwickelte Follicular Lymphoma International Prognostic Index -2 (FLIPI-2) [52] wurde deutlich seltener als der FLIPI auf seine prognostische Relevanz untersucht. In einem Vergleich beider prognostischer Indizes basierend auf den Daten einer randomisierten Studie aus den USA [78], in der Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium II mit Bulk oder in den Stadien III oder IV R-CHOP mit oder ohne Radioimmuntherapie erhielten, zeigte der FLIPI-2 eine stärkere Auftrennung der Wahrscheinlichkeiten für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben als der FLIPI. Jedoch fehlen bislang weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen. Aktuell wurde als Vereinfachung des FLIPI-2 der PRIMA-PI vorgestellt [79]. Ob der PRIMA-PI dem FLIPI und FLIPI-2 überlegen ist und auch für das Gesamtüberleben prognostisch ist, bleibt noch zu zeigen.

Neben diesen rein klinischen Prognoseindizes wurde eine Vielzahl von morphologischen, immunphänotypischen und molekularen Markern hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht [80, 81]. Bezüglich des histologischen Gradings gibt es unter modernen Standardtherapien keinen sicheren Anhalt dafür, dass sich Grad 1/2 und Grad 3A prognostisch unterscheiden. Das follikuläre Lymphom Grad 3B zeigt phänotypische Besonderheiten, ist häufig mit einem DLBCL assoziiert und wird daher im Allgemeinen wie ein DLBCL therapiert. Von den zahlreichen hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersuchten immunhistochemischen Markern einschließlich der mit MIB1 bestimmten Proliferationsrate ist derzeit keiner hinreichend validiert, um therapeutische Entscheidungen zu beeinflussen. Dies gilt auch für die Zusammensetzung des Mikroenvironment, obwohl Studien auf eine prognostische Relevanz hindeuten [82].

Die prognostische Wertigkeit der Gesamtzahl genetischer Alterationen sowie spezifischer Mutationen wurde in zahlreichen Studien untersucht. Mutationen von TP53, die bei Diagnosestellung in weniger als 5 % der Patienten mit follikulärem Lymphom vorkommen, treten bei Patienten mit Transformation gehäuft auf und sind insgesamt mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Mutationen in EZH2 sind prognostisch günstig [83]. Pastore et al. haben durch die Integration von Mutationen in 7 Genen (EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11, EZH2, ARID1A und MEF2B) in den FLIPI einen klinisch-genetischen Risikoklassifikator geschaffen, den m7-FLIPI, der eine verbesserte Stratifikation der Patienten in niedriges und hohes Risiko ermöglichte [84].

Bislang sind jedoch keine klaren prädiktiven Faktoren [85] für die Effektivität bestimmter Therapiestrategien beim follikulären Lymphom belegt, so dass auch etablierte prognostische Faktoren und insbesondere FLIPI, FLIPI-2 und m7-FLIPI nicht zur Therapiesteuerung eingesetzt werden sollen.

Tabelle 8: Risikofaktoren zur Bestimmung des FLIPI (nach [51])

Eigenschaft bei Diagnose oder vor Beginn der Erstlinientherapie	FLIPI-Risikofaktor
Alter	≥ 60 Jahre
Serum-LDH	> oberer Normalwert
Hämoglobin	<120 g/l
Ann Arbor Stadium	III oder IV
Anzahl befallener Lymphknotenregionen (zervikal links, zervikal rechts, axillär links, axillär rechts, mediastinal, mesenterial, paraaortal, inguinal links, inguinal rechts, andere)	> 4

Tabelle 9: Bestimmung der FLIPI-Risikogruppe und publizierte Daten zum 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) und 5-Jahres-progressionsfreien-Überleben (PFS) bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Immunchemotherapie als Erstlinientherapie behandelt wurden.

FLIPI Risiko- gruppe	Anzahl Risiko- faktoren	5-Jahres OS (R-CHOP) [2]	5-Jahres OS (R-CHOP/ R-CVP/R- FCM +/- R- Erhaltung) [5]	5-Jahres PFS (R-CHOP) [2]	5-Jahres PFS (R-CHOP /R- CVP/R-FCM +/- R-Erhal- tung) [5]
Niedrig	0 oder 1	ca. 95 %	ca. 93 %	ca. 79 %	68 %
Mittel	2	ca. 93 %		ca. 62 %	58 %
Hoch	3, 4 oder 5	ca. 79 %	ca. 83 %	ca. 51 %	44 %

4.6. Prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdagnostik von PET/CT und CT

Ulrich Dührsen, Christiane Pott, Eva Hoster, Christian Görg, Andreas Buck, Dirk Hellwig, Ernst Rummeny, Thomas Pfluger

4.6.1. Positronen-Emissionstomographie und Computertomographie (PET/CT und CT)

Die Größe nodaler und extranodaler Lymphom-Manifestationen wird mit Hilfe der CT, ihre metabolische Aktivität mit Hilfe der PET ermittelt. Soweit nicht anders angegeben, wird hierzu der Tracer (¹⁸F)-Fluordesoxyglukose (FDG) verwendet. Mindestens 95 % der folliculären Lymphome reichern vermehrt FDG an [67, 86, 87]. Größe und metabolische Aktivität können in einem einzigen Untersuchungsgang mit Hilfe der FDG-PET/CT ermittelt werden. Bei indolenten Lymphomen ist diese der alleinigen PET oder CT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen [88].

Die PET/CT erlaubt eine Bestimmung der Gesamttumormasse (metabolisches Tumorumfolumen), der Tumorverteilung (Ann Arbor-Klassifikation) und des Ansprechens auf die Therapie (Rückgang der Größe und/oder metabolischen Aktivität der Tumormanifestationen) [59, 89]. Die histologischen Grade 1, 2 und 3 des folliculären Lymphoms unterscheiden sich nicht in ihrer Stoffwechselaktivität (gemessen mit dem „Standardized Uptake Value“, SUV) [64, 90]. Da der SUV bei aggressiven Lymphomen meist höher ist als bei indolenten [66, 67], kann die PET/CT Hinweise auf eine Transformation geben.

Die Bestimmung der Masse, Verteilung und Stoffwechselaktivität der Lymphom-Manifestationen dient der Steuerung der Therapie und der Abschätzung der Prognose. Letztere beeinflusst das Versorgungskonzept des Arztes und die Lebensplanung des Patienten. Die Steuerung der Therapie und die Abschätzung der Prognose können bei Diagnosestellung, während der Behandlung, nach Abschluss der Behandlung und im Rezidiv erfolgen.

4.6.2. Initialdiagnostik

4.6.2.1. PET/CT zur Abschätzung des Knochenmarkbefalls

4.22.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die PET/CT kann die Knochenmarkbiopsie in der Initialdiagnostik des follikulären Lymphoms nicht ersetzen.
	Konsens

Hintergrund

In einer Meta-Analyse von drei bei indolenten Lymphomen durchgeführten retrospektiven Studien fand sich für die PET/CT eine Sensitivität von 46 % für die Erkennung einer durch eine Beckenkammbiopsie nachgewiesenen Knochenmarkinfiltration [91]. Beim follikulären Lymphom schwankte die Sensitivität für die Erkennung einer Knochenmarkinfiltration in fünf 11-68 Patienten umfassenden retrospektiven Studien bei visueller Auswertung zwischen 0 % und 100 % [92-96]. Aufgrund geringer Sensitivität und inkonsistenter Studienergebnisse kann die PET/CT die Knochenmarkbiopsie beim follikulären Lymphom nicht ersetzen [59].

4.6.2.2. PET/CT im Stadium I/II

4.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Sofern die körperliche Untersuchung, die Knochenmarkbiopsie und bereits vorliegende bildgebende Untersuchungsbefunde einschließlich CT und ggf. alternativ auch MRT keinen Hinweis auf ein Stadium III oder IV ergeben, sollte vor geplanter kurativer Bestrahlung des follikulären Lymphoms eine PET/CT zur genauen Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und zur Festlegung der Größe des Strahlenfelds durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
	Konsens

Hintergrund

Limitierte Stadien (I und II) des follikulären Lymphoms können einer kurativ intendierten Strahlentherapie unterzogen werden. Da mit Hilfe der PET/CT bei Diagnosestellung mehr nodale und extranodale Manifestationen entdeckt werden als mit der CT [87, 90, 97, 98], muss die Annahme eines limitierten Stadiums bei Anwendung der PET/CT in manchen Fällen revidiert werden. In je zwei prospektiven [90, 99] bzw. retrospektiven [87, 98], 24-133 Patienten umfassenden Studien veränderte die PET/CT bei 25-62 % der Patienten die Annahme eines limitierten zugunsten eines fortgeschrittenen Stadiums. Wenn Biopsien PET-positiver Läsionen durchgeführt wurden, bestätigten sie das Vorliegen von Lymphom-Manifestationen [87]. Der Nachweis eines fortgeschrittenen Stadiums führte zur Anpassung des Strahlenfeldes oder zum Verzicht auf die Strahlentherapie zugunsten einer therapiefreien Beobachtung oder Immunchemotherapie [87]. Die PET/CT stellt eine

geeignete Methode dar, um fortgeschrittene Krankheitsstadien zu erkennen und den betroffenen Patienten eine nicht indizierte Strahlentherapie zu ersparen

4.6.2.3. PET/CT zur Abschätzung der Prognose

4.24.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Abschätzung der Prognose kann vor Erstlinientherapie beim folliculären Lymphom eine PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
GRADE	Le Dortz 2010 [97], Meignan 2016 [100]
⊕⊕⊕⊕ low	Overall survival
⊕⊕⊕⊕ low	Progression-free survival
	Konsens

Hintergrund

Die PET/CT erkennt in der Ausgangsuntersuchung oft mehr Läsionen als die CT. Daher kann sich die Zuordnung zu den Risikogruppen des FLIPI bei Zugrundelegung des PET/CT-Befundes ändern [90]. Die Ausgangs-PET/CT kann zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden. In einer 45 Patienten umfassenden retrospektiven Studie erwies sich ein aus fünf PET/CT-Parametern bestehender Prognose-Score als aussagekräftiger als der FLIPI [97]. In einer 185 Patienten umfassenden Untersuchung, der Daten aus drei prospektiven Behandlungsstudien zugrunde lagen [68, 101, 102], korrelierten das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei multivariater Analyse statistisch signifikant mit dem metabolischen Tumolvolumen vor Therapiebeginn, nicht dagegen mit dem FLIPI oder dem Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration [100]. Sofern die erst in den letzten Jahren eingeführte Bestimmung des metabolischen Tumolvolumens eine breite Anwendung findet, liefert sie Informationen für die Lebensplanung des Patienten und die Entwicklung von Therapieverfahren für prognostisch ungünstige Krankheitsfälle.

4.6.2.4. Diagnostik während der Induktionstherapie

4.25.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Außerhalb klinischer Studien <i>sollte</i> beim follikulären Lymphom eine PET/CT während der Induktionstherapie <i>nicht</i> durchgeführt werden.
GRADE	Bishu 2007 [103], Dupuis 2012 [102], Lu 2014 [104], Adams 2016 [105]
⊕⊕⊕⊕ very low	Overall survival
⊕⊕⊕⊕ very low	Progression-free survival
	Starker Konsens

Hintergrund

In einer Metaanalyse, die eine prospektive und zwei retrospektive Studien umfasste, schwankte der Anteil Interim-PET-negativer Patienten zwischen 64 % und 76 % [105]. In zwei 44 bzw. 11 Patienten umfassenden retrospektiven Studien zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Ergebnis der Interim-PET/CT und dem progressionsfreien Überleben [103, 104], in einer prospektiven Studie mit 111 Patienten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei Vorliegen eines negativen Interim-PET/CT-Befundes [102]. Ein Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben wurde nicht beobachtet [102, 104]. Aufgrund ihrer unsicheren prognostischen Bedeutung und fehlender Daten zur Therapiesteuerung wird die Interim-PET/CT außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen [59, 102].

4.6.2.5. Diagnostik nach Abschluss der Induktionstherapie

4.26.	Konsensbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach Abschluss der Induktionstherapie <i>sollte</i> eine PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
GRADE	Trotman 2011 [101], Pyo 2013 [106], Trotman 2014 [107], Adams 2016 [105], Wong-Sefidan 2016 [108], Trotman 2018 [109]
⊕⊕⊕⊕ low	Overall survival
⊕⊕⊕⊕ low	Progression-free survival
	Konsens

Hintergrund

Die vorliegenden Daten zur Abschluss-PET/CT beziehen sich auf Patienten mit oder ohne Erhaltungstherapie. Falls letztere durchgeführt wurde, lag der Zeitpunkt der Abschluss-PET/CT nach der Induktions- und vor der Erhaltungstherapie.

In einer 37 Patienten mit follikulärem Lymphom und je 72 Patienten mit Hodgkin- bzw. diffussem großzelligen B-Zell-Lymphom umfassenden randomisierten Studie, in dem die

CT mit oder ohne begleitende PET mit einem aus allen verfügbaren Informationen bestehenden Goldstandard verglichen wurde, erwies sich die PET/CT der CT bei der Abschlussuntersuchung signifikant überlegen [110]. Das Therapieergebnis wurde durch die PET/CT in 98 %, mit der CT dagegen nur in 78 % der Fälle korrekt beschrieben. Obwohl Einzelheiten zu den verschiedenen Entitäten und ihrer Therapie nicht berichtet wurden, zeigt die Studie, dass die PET/CT das Therapieergebnis bei den genannten Lymphomen am verlässlichsten abbildet.

Das Ergebnis der Primärtherapie erlaubt eine für Patient und Arzt wichtige Abschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs. In einer auf das folliculäre Lymphom beschränkten Metaanalyse, in die zwei prospektive und sechs retrospektive Studien eingingen, war die PET/CT der CT im Hinblick auf die prognostische Bedeutung einer durch die jeweiligen Verfahren definierten kompletten Remission signifikant überlegen [106]. Die Behandlung erfolgte mit verschiedenen Chemo-, Immunchemo- oder Radioimmunchemotherapie-Protokollen. Das aus den Daten aller acht Studien abgeschätzte durchschnittliche Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben lag bei Vorliegen einer kompletten Remission gegenüber einem anders lautenden Therapieergebnis bei Verwendung der PET/CT bei 5.1, bei Verwendung der CT dagegen nur bei 2.6. In einer zweiten Metaanalyse, die drei 119-202 Patienten umfassende prospektive und fünf 16-142 Patienten umfassende retrospektive Studien einschloss, schwankte der Anteil an Patienten mit negativer Abschluss-PET/CT zwischen 71 % und 88 % [105]. Alle Studien stimmten in der Schlussfolgerung überein, dass das Erreichen einer kompletten metabolischen Remission mit einem Vorteil im progressionsfreien Überleben (6 Studien) und/oder Gesamtüberleben (3 Studien) korreliert. In acht von neun Fällen erreichten die Überlebensunterschiede statistische Signifikanz. Die durch die Abschluss-PET/CT ermöglichte Krankheitsvorhersage erwies sich in einer 447 Patienten umfassenden Registerstudie als unabhängig vom FLIPI [108].

In den genannten Studien wurde die Abschluss-PET/CT nach unterschiedlichen Kriterien bewertet. In einer 246 Patienten umfassenden gemeinsamen Auswertung von drei prospektiven Studien [68, 101, 102] wurden die PET/CT-Scans einer Referenzbeurteilung nach den Deauville-Kriterien [89] unterzogen, die die Grundlage für einen Vergleich mit der Abschluss-CT bildete [107]. Die Behandlung erfolgte mit mindestens 6 Zyklen R-CHOP, R-CVP oder R-FM. Bei einem Teil der Patienten schloss sich an die Abschlussuntersuchung eine Rituximab-Erhaltungstherapie an. Als komplette metabolische Remission (83 % der Patienten) wurden die Deauville-Stadien 1-3, als Hinweis auf residuelle vitale Lymphom-Manifestationen (17 %) die Stadien 4 und 5 (FDG-Aufnahme \geq Leber) gewertet. Der Anteil 4 Jahre progressionsfrei überlebender Patienten lag bei Erreichen einer kompletten metabolischen Remission statistisch signifikant höher als bei Vorliegen residueller FDG-Aktivität (63 % versus 23 %). Das gleiche galt für das Gesamtüberleben (97 % versus 87 %). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei vorhandener FDG-Restaktivität bei 17, bei Erreichen einer kompletten metabolischen Remission dagegen bei 74 Monaten. Prognostisch günstige bzw. ungünstige Patientengruppen wurden mit der PET/CT zuverlässiger erkannt als mit der CT. Wenn nur die Deauville-Stadien 1 und 2 als komplette metabolische Remission und die Stadien 3-5 (FDG-Aktivität \geq mediastinaler Blutpool) als vitale Lymphom-Manifestation gewertet wurden, war die Trennung der Überlebenskurven geringer ausgeprägt als bei der zuvor genannten Aufteilung. Auch war die interindividuelle Reproduzierbarkeit seitens der in die Befundung involvierten Nuklearmediziner schlechter. Es wird daher empfohlen, die Deauville-Stadien 1-3 als komplette metabolische Remission zu werten [107]. Die Überlegenheit der Prognoseabschätzung mit diesem Verfahren wird durch die GALLIUM-Studie bestätigt, in der die PET/CT-Scans von 595 Patienten nach unterschiedlichen Regeln beurteilt wurden [109]. Bei Anwendung der Deauville-Kriterien in der genannten Form ergab sich für das

progressionsfreie Überleben ein Hazard Ratio von 5.0, bei Anwendung der früher üblichen International Harmonization Project-Kriterien von nur 2.5.

Bei multivariater Analyse korrelierte die mit den Deauville-Kriterien ausgewertete Abschluss-PET/CT, nicht dagegen der FLIPI statistisch signifikant mit dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben.

Um falsch positive PET/CT-Befunde durch therapieinduzierte Entzündungsreaktionen zu vermeiden, sollte die Abschluss-Untersuchung frühestens 3, vorzugsweise 6-8 Wochen nach dem letzten Zyklus einer Immunchemotherapie, frühestens 2 Wochen nach einer G-CSF-Behandlung und frühestens 3 Monate nach einer Strahlentherapie durchgeführt werden [89].

Da die PET/CT der CT hinsichtlich der Erkennung residueller Lymphom-Manifestationen überlegen ist und eine für den Patienten und den behandelnden Arzt wichtige Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs erlaubt, gilt sie beim folliculären Lymphom als bildgebendes Verfahren der Wahl bei der Abschlussuntersuchung [59].

4.6.3. Diagnostik im Rezidiv

4.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zur Definition des Therapieergebnisses und Abschätzung der Prognose kann beim rezidierten folliculären Lymphom nach Abschluss der Rezidiv-Induktionstherapie eine PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
GRADE	Lopci 2012 [111], Ulaner 2014 [112], Kostakoglu 2016 [113]
Not reported	Overall survival
⊕⊕⊖⊖ low	Progression-free survival
	Konsens

Hintergrund

Zur prognostischen Bedeutung der PET/CT nach Abschluss der Rezidivbehandlung liegen Daten für die Antikörper-Monotherapie, die (Immun)chemotherapie, die autologe Transplantation und die allogene Transplantation vor. In einer 72 Rezidivpatienten umfassenden prospektiven Studie erwies sich die Abschluss-PET/CT nach 4 wöchentlichen Rituximab- oder Obinotuzumab-Gaben als prädiktiv für den weiteren Krankheitsverlauf [113]. Nach der Abschlussuntersuchung erhielten alle Patienten eine zweijährige Antikörper-Erhaltungstherapie. Bei Erreichen einer kompletten metabolischen Remission war das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant länger als bei Vorliegen residueller FDG-Aktivität (Hazard Ratio 0.25). In einer 91 Patienten umfassenden retrospektiven Studie erhielten 52 Patienten nach Abschluss der Primär- und 38 Patienten nach Abschluss der Rezidivtherapie eine PET/CT [111]. Bei multivariater Analyse korrelierte die PET/CT mit dem progressionsfreien Überleben. Eine getrennte Auswertung der primär bzw. im Rezidiv behandelten Patienten erfolgte nicht. In einer anderen retrospektiven Studie war die Abschluss-PET/CT nach einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bei 65 von 144 Rezidivpatienten (65 %) positiv [112]. In 59 Fällen (91 %) bestätigte die Biopsie das Vorliegen vitaler Lymphom-Manifestationen. Die

Beobachtungen lassen vermuten, dass die Abschluss-PET/CT im Rezidiv, unabhängig von der Art der durchgeführten Behandlung, eine ähnliche Aussagekraft besitzt wie nach der Primärtherapie. Sie kann daher auch in dieser Situation zur Beschreibung des Therapieergebnisses und zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden. Eine Ausnahme stellt die allogene Transplantation dar, bei der die Abschluss-PET/CT oft falsch positive Befunde liefert [112]. In einer retrospektiven Studie war die PET/CT bei 50 von 107 allogenen transplantierten Lymphompatienten (47 %) positiv. Nur bei 29 Patienten mit positiver PET/CT (58 %) zeigte die Biopsie jedoch vitales Lymphomgewebe. Negative Biopsien stammten meist aus FDG-speichernden Lymphknoten $\leq 1,5$ cm Durchmesser, die – vermutlich als Ausdruck eines Transplantat-gegen-Lymphom-Effekts oder einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion – entzündlich verändert waren und das Langzeitergebnis der Behandlung nicht beeinflussten.

4.7. Die Erfassung und prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdiagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD)

Christiane Pott

4.28.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Außerhalb klinischer Studien sollen Therapieentscheidungen nicht anhand von MRD Befunden getroffen werden.
	Konsens

4.29.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Außerhalb klinischer Studien sollte eine MRD Bestimmung nicht erfolgen.
	Konsens

Hintergrund

Die Erfassung zirkulierender Lymphomzellen bei Diagnose zur Ausbreitungsdiagnostik bzw. im Therapieverlauf zum Nachweis minimaler Resterkrankung (minimal detectable/residual disease, MRD) kann aus Blut und/oder Knochenmark erfolgen. Hier stehen molekulargenetische und durchflusszytometrische Verfahren zur Verfügung.

Als methodischer Standard für die MRD-Erfassung gilt die DNA-basierte quantitative Real-Time (RQ) -PCR, welche als molekulare Zielstruktur die für folliculäre Lymphome charakteristische t(14;18) Translokation oder klonale Immunglobulinschwerkettengen-umlagerungen nachweist [114, 115].

Durchflusszytometrische Verfahren mit 6- oder 8-Farben Assays sind für die MRD Erfassung bislang nicht mit ausreichender Sensitivität routinemäßig etabliert. Molekulargenetische Verfahren sind wesentlich sensitiver als bildgebende Verfahren zur Erfassung residueller Lymphomzellen. Die Sensitivität von Methoden zur MRD Erfassung soll mindestens 10^{-4} erreichen (entspricht dem Nachweis einer Lymphomzelle in 10.000 normalen

Zellen), die Nachweisgrenze PCR-basierter Methoden liegt im Allgemeinen bei 10^{-5} [114]. Die quantitative RQ-PCR hat neben der höchsten Sensitivität auch den höchsten Grad der Standardisierung im Rahmen von reproduzierbarer Sensitivität und Spezifität im Rahmen europäischer Ringversuche erreicht [116].

In mehreren Phase III Studien wurde gezeigt, dass die Erfassung zirkulierender Lymphomzellen bei Diagnose und im Therapieverlauf eine Abschätzung der Prognose follikulärer Lymphome erlaubt. Außerhalb klinischer Studien werden Therapieentscheidungen anhand von MRD Befunden aktuell routinemäßig nicht empfohlen, da klare Entscheidungsrichtlinien zur Weiterbehandlung nach MRD-Status fehlen. Für spezielle klinische Fragestellungen, z.B. die submikroskopische Infiltration von Knochenmark oder anderer Kompartimente kann der molekulare Nachweis von Lymphomzellen hilfreich sein.

4.7.1. **Initialdiagnostik**

Die durchflusszytometrische Erfassung einer peripheren Ausschwemmung oder Knochenmarkinfiltration bei Diagnosestellung gehört aktuell nicht zur Initialdiagnostik follikulärer Lymphome. Die Durchflusszytometrie erlaubt prinzipiell den Nachweis auch kleinerer follikulärer Lymphome Populationen im Blut oder Knochenmark und ist sensitiver als die reine Zytologie, im Knochenmark kann jedoch der durchflusszytometrische Nachweis von follikulären Lymphom Zellen aufgrund des paratrabekulären Wachstumsmusters falsch negativ sein [117].

Molekulare und durchflußzytometrische Methoden in der Primärdiagnostik können zur Ausbreitungsdiagnostik des follikulären NHL in Blut und Knochenmark verwendet werden. Molekulargenetische Untersuchungen sollten hier eine Klonalitätsanalyse von Immungenrearrangements und/oder der Chromosomentranslokation t(14;18) (q32;q21) beinhalten.

Bei Initialdiagnostik sind PCR-basierte Methoden deutlich sensitiver in der Erfassung einer Knochenmarkinfiltration als die Knochenmarkhistologie [118]. Der molekulargenetisch bestimmte Infiltrationsgrad im Knochenmark und die Menge zirkulierender Lymphomzellen im Blut bei Diagnose reflektieren die prätherapeutische Tumormasse, ihre quantitative Erfassung hat eine prognostische Relevanz im Hinblick auf das Therapieansprechen und das erkrankungsfreie bzw. progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren [118, 119].

Da ein Teil von Patienten nach einer kurativ intendierten Strahlentherapie ein Rezidiv erleidet, ist davon auszugehen, dass die Erkrankung bereits bei Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium vorlag. In einer 24 Patienten umfassenden Studie mit Patienten im Stadium I/II konnte bei 66,6 % der Patienten mittels PCR eine periphere Ausschwemmung von Lymphomzellen in das periphere Blut und/oder Knochenmark gezeigt werden [120] dies dokumentiert eine disseminierte Erkrankung. In einer aktuellen Untersuchung im Rahmen der MIR-Studie [121] zeigten 36 % der Patienten eine periphere Ausschwemmung und somit ein fortgeschritteneres Stadium. Bei 7 von 15 analysierten Knochenmarkproben zeigte sich darüber hinaus molekulargenetisch eine Knochenmarkinfiltration bei ansonsten histologisch unauffälligem Knochenmark.

4.7.2. **Bestimmung von MRD im Therapieverlauf und zur Prognoseerfassung**

Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung während und nach einer Therapie sowie im Remissionsverlauf erfolgt zur sensitiveren Erfassung des Therapieansprechens und zur Prognoseabschätzung.

Die Feststellung eines molekularen Ansprechens setzt voraus, dass individuell eine ausreichende Sensitivität der Methode erreicht wird (mindestens 0.01 %). Das molekulare Rezidiv wird als erneuter, quantitativer Nachweis von MRD nach Erreichen einer molekularen Remission definiert.

Das Erreichen einer klinischen und molekularen Remission nach der Erstbehandlung ist mit einer günstigen Prognose bei folliculären Lymphomen verbunden. Ein prognostisch relevanter Zeitpunkt ist dabei die Remissionsuntersuchung nach der Induktionstherapie.

Die Verwendung von Blut und Knochenmark als Ausgangsmaterial spielt eine Rolle für die Aussagekraft der Untersuchung. Generell gilt, dass eine Untersuchung aus dem Knochenmark nach einer kombinierten Immunchemotherapie oder unter einer Erhaltungstherapie mit einem monoklonalen B-Zell Antikörper eine größere Sensitivität aufweist als eine Analyse aus dem Blut [122].

Patienten in klinischer Remission nach Induktion und ohne Nachweis residueller Lymphomzellen auf einem Sensitivitätsniveau von 0,001 % haben ein verbessertes progressionsfreies Überleben [115, 118, 122-124]. und ein verlängertes Gesamtüberleben [125, 126]. Dabei wird die Prognose nicht dadurch beeinflusst, mit welcher Therapie das molekulare Ansprechen erreicht wurde [122, 125, 126].

Ein anhaltend MRD-negativer Status unter einer Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20-Antikörper ist mit einer langanhaltenden Remission und günstigen Prognose assoziiert [125, 127]. Ein Wiederauftreten messbarer Lymphomzellen (MRD-Rezidiv) unter der Erhaltungstherapie ist jedoch mit einem klinischen Rezidiv in einem Zeitraum von 12-18 Monaten assoziiert [125]. In klinischen Studien sollte auf Basis des molekularen Ansprechens eine Therapieumstellung oder der Einsatz zielgerichteter Therapien geprüft werden.

Auch in der Rezidivsituation kommt dem molekularen Therapieansprechen eine große prognostische Bedeutung zu, insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie. Es konnte in einer Phase III Studie gezeigt werden, dass nur Patienten mit einem klinischen und MRD Ansprechen nach der Induktionstherapie von einer nachfolgenden Erhaltungstherapie profitierten [128].

4.8. Stadieneinteilung von Patienten mit einem folliculären Lymphom

Christian Scholz, Andreas Viardot

4.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem folliculären Lymphom <i>sollen</i> nach der Ann Arbor Klassifikation in Stadien eingeteilt werden.
	Starker Konsens

4.31.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein diffuser extralymphatischer Befall oder ein Befall mit ≥ 2 Läsionen in einem extralymphatischen Organ <i>soll</i> als ein Stadium IV gewertet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Obwohl die Lugano Klassifikation in Anlehnung an die Ann Arbor Klassifikation entwickelt wurde, hat sie diese bisher nicht ersetzt, sondern besteht neben ihr und ist insbesondere bei Vorliegen einer PET/CTs anwendbar.

Im Stadium I nach der Ann Arbor Klassifikation ist eine einzige Lymphknotenregion (I) befallen (Tabelle 10). Das können ein einzelner Lymphknoten oder nebeneinanderliegende Lymphknoten einer Lymphknotenregion sein. Thymus, Waldeyer-Rachenring, Peyer-Plaques, Appendix und Milz werden als lymphatisches Gewebe bezeichnet. Im Stadium IE (extranodal) liegt eine einzige lokalisierte, extralymphatische Manifestation ohne Lymphknotenbeteiligung vor. Ausgeprägter extranodaler Befall wird hingegen als Stadium IV bezeichnet. Leberbefall gilt immer als diffus und wird daher als Stadium IV gewertet. Stadium II umfasst NHL mit zwei oder mehr betroffenen Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II). Ein extranodales Stadium (IIE) entspricht einer lokalisierten Beteiligung eines extranodalen Organs bzw. einer extranodalen Lokalisation und einem oder mehreren Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells. Stadium III umfasst den Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells, der auch von einer lokalisierten Beteiligung extralymphatischer Organe begleitet sein kann (IIIE). Stadium IV bezeichnet das Vorliegen einer diffusen oder disseminierten Beteiligung von einem oder mehreren Organen (z.B. Knochenmark, Leber oder Lunge) mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung.

Die Definition eines Bulks ist bei indolenten Lymphomen uneinheitlich; daher sollte der Begriff beim Staging nicht verwendet werden und stattdessen exemplarisch der längste Durchmesser der größten Manifestation angegeben werden. Gemäß des FLIPI 2 [52] ist eine Größe über 6 cm einer der prognostisch relevanten Faktoren. In den GELF-Kriterien [129] ist eine Größe über 7 cm ein Indikator für Therapienotwendigkeit.

Die Stadieneinteilung von Patienten mit folliculären Lymphomen wird auch entsprechend der Lugano Klassifikation für Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome [59] (vorgenommen (Tabelle 11 und 12). Diese wurde von der Ann Arbor Klassifikation [54] abgeleitet. Ein

Lymphknoten, dessen längster Durchmesser im CT größer als 1,5 cm ist, gilt als befallen. Eine messbare extranodale Läsion sollte größer als 1 cm sein. Auch nicht messbare Läsionen (z.B. Haut- oder Darmbefall) werden bei der Stadieneinteilung berücksichtigt. Eine Milzbeteiligung wird ab einem Längsdurchmesser von 13 cm angenommen. Der Nachweis nodulärer oder miliärer Herde in Milz oder Leber gilt ebenfalls als Befall. Im Rahmen der Lugano Klassifikation werden vier Stadien unterschieden. Die Einteilung mit dem Suffix A oder B bei Vorhandensein von Begleitsymptomen wird nur noch beim Hodgkin-Lymphom durchgeführt und entfällt bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

Tabelle 10: Staging System nach Ann Arbor

Stadium	Befall	Extranodaler (E) Status
Limitiert		
I	Befall von Lymphknoten einer Lymphknotenregion	Eine einzige lokalisierte, extralymphatische Manifestation ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Lokalisierte Beteiligung eines extranodalen Organs oder einer extranodalen Lokalisation und einem oder mehreren Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells.
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells	Lokalisierte Beteiligung extralymphatischer Organe begleitet von Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuse extralymphatische Beteiligung. Leberbefall gilt immer als ein diffuser Befall	Nicht zutreffend

Tabelle 11: Kriterien für den Befall einer Lokalisation (Staging System nach Lugano: [59])

Gewebe	Klinisch	FDG Avidität	Methode	Befall bei
Lymphknoten	Tastbar	FDG-avide Histologie	PET/CT	Erhöhte FDG Aufnahme
		Nicht-avide Erkrankung	CT	Unerklärte Lymphknotenvergrößerung
Milz	Tastbar	FDG-avide Histologie	PET/CT	Diffuse FDG Aufnahme, einzelne Raumforderung, miliare Läsionen, Knoten
		Nicht-avide Erkrankung	CT	>13cm vertikale Länge, einzelne Raumforderung, Knoten
Leber	Tastbar	FDG-avide Histologie	PET/CT	Diffuse FDG Aufnahme, Raumforderung
		Nicht-avide Erkrankung	CT	Knoten
ZNS	Symptome		CT MRT Liquoruntersuchung	Raumforderung Leptomeningeale Infiltration, Raumforderung Auffällige Zytologie, Durchflusszytometrie
Andere (z.B. Haut, Lunge, GI-Trakt, Knochen, Knochenmark)	Je nach nach Lokalisation		PET/CT /* Biopsie	Lymphom-Nachweis in der Biopsie falls erforderlich*

**„Eine positive FDG-PET/CT ist geeignet für den Nachweis einer Knochenmarkbeteiligung und kann als stark suggestiv für andere extralymphatische Manifestationen angesehen werden. Eine biopsische Bestätigung dieser Manifestationen kann erwogen werden, falls erforderlich.“*

Tabelle 12: Staging System nach Lugano: [59]

Stadium	Befall	Extranodaler (E) Status
Limitiert		
I	Ein Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Einzelne extranodale Läsionen ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II bezüglich nodalem Befall mit begrenzter, zusammenhängender extranodaler Beteiligung
Advanced		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten über dem Zwerchfell mit Beteiligung der Milz	Nicht zutreffend
IV	Zusätzliche nicht zusammenhängende extralymphatische Beteiligung	Nicht zutreffend

4.9. Psychoonkologische Diagnostik

Pia Heußner

4.32.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Erstdiagnose des malignen Lymphoms soll ein Screening auf psychische Belastungen anhand geeigneter psychometrischer Instrumente (z.B. Disstress Thermometer) mit validen Schwellenwerten erfolgen.
	Starker Konsens

4.9.1. Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik

Grundlage der psychoonkologischen Versorgung ist der neue internationale Qualitätsstandard der Onkologie, der die vollständige Integration des psychosozialen Aspekte in die Krebstherapie vorsieht [130]. Die psychoonkologische Versorgungspraxis wird auf Basis leitliniengestützter psychoonkologischer Versorgungsprogramme erbracht, in denen die Maßnahmen der psychoonkologischen Diagnostik, Indikation, Intervention und Evaluation dargelegt sind [131]. Die psychoonkologischen Versorgungsmaßnahmen der Diagnostik und Indikation bestehen aus einem strukturierten Prozess des Screenings psychosozialer Probleme und Bedürfnisse von Krebspatienten sowie klinisch relevanter psychischer Belastungen und der Einleitung gestufter psychoonkologischer Interventionen [132, 133]. Grundsätzlich richten sich die Empfehlungen zur psychoonkologischen Diagnostik nach der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, erstellt unter Federführung der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie [131].

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

4.9.2. Psychoonkologisches Screening

Zum psychoonkologischen Screening werden Instrumente und Verfahren mit psychometrischen Gütekriterien und gesicherter Praktikabilität eingesetzt. Zur Erfassung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage wird das Distress-Thermometer (eine 1-Item-Belastungsskala und eine Checkliste zu körperlichen, emotionalen, sozialen und spirituellen Problemen und Bedürfnissen [134, 135]) empfohlen. Zur Erfassung der klinisch relevanten Belastung durch Angst und Depression wird die „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS [136, 137]) empfohlen. Es wird die Angabe von Schwellenwerten als erforderlich angesehen, die eine Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung erlauben, siehe [Tabelle 13](#).

Tabelle 13 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

Das Screening soll auf Basis strukturierter Behandlungspfade erfolgen, die vorsehen, dass die Screeninginstrumente einem Patienten mit gesicherter Krebsdiagnose bei Erstvorstellung und wiederholt im gesamten Krankheitsverlauf bereits während des ärztlichen Gesprächs ausgehändigt werden. Der Patient soll um ein zeitnahes Ausfüllen der Unterlagen gebeten und die bearbeiteten Verfahren durch den behandelnden Arzt bzw. Pflegekräfte eingeholt und an den psychoonkologischen Dienst weitergeleitet werden [131]. Das Ausfüllen der Fragebogen durch den Patienten ist im Zeitrahmen von unter 10 Minuten möglich, die Auswertung nimmt weniger als 10 Minuten in Anspruch.

Anmerkung: Auch wenn den psychometrischen Verfahren eine gute Sensitivität und Spezifität zugeschrieben wird [138], so ist davon auszugehen, dass im konkreten Einzelfall ein Patient eine psychische Belastung aufweist, diese sich aber nicht in dem eingesetzten Verfahren abbildet. Hier sind die psychoonkologische Verhaltensbeobachtung des onkologischen Behandlungsteams und die Einleitung des psychoonkologischen Assessments über das persönliche Gespräch mit dem Patienten immer ergänzend gefordert.

4.9.3. Psychoonkologisches Assessment

Das psychoonkologische Assessment dient primär der vertieften Abklärung der psychosozialen Problem- und Bedürfnislage sowie der psychischen Belastungen von Krebspatienten mit moderater bis hoher Belastung (RG II bzw. RG III). Zeigen sich im psychoonkologischen Screening anhand des Distress-Thermometers spezifische Problem- und Bedürfnislagen, so sind den Patienten insbesondere vor Beginn einer Behandlung durch den behandelnden Arzt psychosoziale Versorgungsmaßnahmen durch speziell geschultes Fachpersonal anzubieten.

Grundsätzlich soll bei Patienten mit Verdacht auf eine subsyndromale oder syndromale Störung ein vertieftes Assessment und eine Klassifikation des „klinischen Schweregrades“ durch Fachärzte oder Psychotherapeuten mit spezifischer psychoonkologischer Fort- oder Weiterbildung erfolgen. Zeigt sich im psychoonkologischen Screening anhand der HADS eine mindestens moderate psychische Belastung, so erfolgt auch dann die vertiefte Abklärung im Rahmen eines psychoonkologisch-psychotherapeutischen Erstgesprächs. Die Aufgaben der vertieften Untersuchung sind neben der Entlastung des Patienten, die Klärung der krankheitsbedingten und krankheitsunabhängigen Faktoren, die die psychische Belastung verursachen bzw. aufrechterhalten, sowie die Stellung einer Diagnose, Klassifikation und Indikation zur weitergehenden psychoonkologischen Versorgung [131, 138].

4.9.4. **Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen**

Die Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen bei Krebspatienten beruht auf einem kategorialen sowie dimensionalen Ansatz. Syndromale psychische Störungen bei Krebspatienten werden auf Basis der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) bzw. dem Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen DSM verschlüsselt [131].

Syndromale Störungen liegen bei Krebspatienten seltener vor, als bislang angenommen. Subsyndromale psychische Störungen treten bei Krebspatienten dagegen häufiger auf. Sie werden ebenfalls anhand der genannten Diagnose und Klassifikationssysteme abgebildet, wobei in der Literatur nicht einheitlich festgelegt ist, welche Symptome hier als diagnosebestimmend gelten. Unterschwellige jedoch klinisch relevante psychische Belastungen sind ebenso häufig bei Krebspatienten vorzufinden. Hier liegt lediglich das Kernsymptom einer Angst oder depressiven Störung oder einer gemischten Störung mit Symptomen der Angst und Depression vor, ohne weitere diagnosebestimmende Merkmale [139].

In der klinischen Praxis ist es zudem erforderlich, anhand der Diagnose und Klassifikation auch die Auswirkungen der Krebserkrankung sowie der Krebstherapie auf die psychische Verfassung des Krebspatienten differentialdiagnostisch zu berücksichtigen [140, 141].

Um das gesamte Spektrum psychosozialer Probleme und Bedürfnisse, psychischer Belastungen und Störungen bei Krebspatienten diagnostisch abzubilden und um einer voreiligen diagnostischen Festlegung und Stigmatisierung des Krebspatienten entgegen zu wirken [142], wird der dimensionale Ansatz der klinischen Schweregrade zur diagnostischen Urteilsfindung in der Psychoonkologie empfohlen [133]. Der dimensionale Ansatz unterscheidet den

„Zustand bei Krebserkrankung ohne zusätzliche Belastung“ (Klinischer Schweregrad I),

„Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen emotionalen und psychosozialen Belastungen“ (Klinischer Schweregrad II) und

„Zustand bei Krebserkrankung mit zusätzlichen klinisch relevanten Belastungen oder psychischen Störungen“ (Klinischer Schweregrad III).

Ist eine kategoriale, klinisch-psychiatrische Diagnose einer psychischen Störung gerechtfertigt, so sollte diese auf Basis der ICD-10 (F-Codierung) gestellt werden. Ist ein organischer oder medizinischer Krankheitsfaktor identifizierbar, sollte eine „organisch bedingte“ psychische Störung klassifiziert werden.

4.9.5. **Indikation zur psychoonkologischen Versorgung**

Die Indikation zur gestuften psychoonkologischen Versorgung erfolgt auf Grundlage des ermittelten klinischen Schweregrades und/oder auch auf Wunsch des Patienten. Folgende Indikationsstellungen sind vorgesehen:

Schweregrad I: Psychoonkologische Basisversorgung durch das ärztliche und pflegerische Behandlungsteam; incl. Informationen zu Selbsthilfegruppen.

Schweregrad II: Psychosoziale Versorgung durch speziell geschultes psychoonkologisches Fachpersonal.

Schweregrad III: Psychoonkologisch-psychotherapeutische Versorgung durch speziell qualifizierte Psychotherapeuten.

Die psychoonkologische Versorgung ist an die vorhandenen Versorgungsstrukturen im ambulanten und stationären Versorgungssektor anzupassen. Sie kann dabei durch psychosozial und psychotherapeutisch tätige Fachkräfte eines Krankenhauses oder in

Kooperation eines niedergelassenen Onkologen mit psychosozialen Krebsberatungsstellen oder Psychotherapeuten in freier Praxis erfolgen. Wird die Patientenversorgung als sektorenübergreifende Versorgung konzipiert, so ist die Gründung eines psychoonkologischen Versorgungsnetzwerkes zu empfehlen.

4.9.6. **Psychoonkologische Versorgung bei folliculären Lymphomen**

Je nach Prognose, Therapieintention und erreichtem Remissionsstatus muss die psychoonkologische Versorgung bei folliculären Lymphomen im Krankheitsverlauf angepasst werden. Durch den sehr variablen Verlauf der folliculären Lymphome können sich für den Patienten langfristige psychoemotionale Herausforderungen wie z.B. Progredienzangst, Fatigue und/oder Einschränkungen in der Lebensqualität ergeben. Längsschnittstudien konnten zeigen, dass Lymphom-Patienten ein deutlich höheres Risiko für Depression, Angst, Einschränkungen in der Lebensqualität und Fatigue aufwiesen als die Normalpopulation [143, 144].

4.10. **Fertilitätsprotektive Maßnahmen**

Andreas Schüring, Frank-Michael Köhn, Sabine Kliesch

4.10.1. **Risiken für die Fertilität**

Die Fertilität von Patienten mit folliculärem Lymphom kann durch die Erkrankung selbst, eine Strahlentherapie und/oder eine Chemotherapie gefährdet sein. Zu den Risiken einer zielgerichteten Immuntherapie auf die Fertilität liegen noch keine Daten vor.

Grundsätzlich wird zur weiteren Information zu fertilitätsprotektiven Maßnahmen explizit auf die S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ unter der Führung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Urologie verwiesen [145].

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-082.html>

4.10.1.1. **Risiko durch das folliculäre Lymphom**

Spezifische Studien für das folliculäre Lymphom liegen nicht vor. Bei Frauen mit Lymphomen wurde gezeigt, dass die Erkrankung mit einer reduzierten ovariellen Reserve assoziiert ist [146, 147]. Die Ätiologie dieser Befunde ist ungeklärt, möglicherweise sind Cytokine pathophysiologisch beteiligt [146]. Da die ovarielle Reserve bereits vor gonadotoxischer Therapie eingeschränkt sein kann, können auch weniger aggressive Chemotherapien die Fertilität beeinträchtigen. Dies sollte bei der Beratung über fertilitätsprotektive Maßnahmen berücksichtigt werden. Vor fertilitätsprotektiven Maßnahmen sollte die ovarielle Reserve evaluiert werden, um nicht Ovargewebe mit zu geringer Follikeldichte zu kryokonservieren.

Untersuchungen von Männern mit hämatologischen Neoplasien zeigen, dass in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung eine Oligozoospermie oder auch Azoospermie auftreten kann. In der überwiegenden Zahl der Fälle liegen die Spermienkonzentrationen allerdings im Normbereich [148, 149]. Studien für das folliculäre Lymphom liegen nicht vor. Besteht bereits prätherapeutisch eine Azoospermie, so haben auch diese Patienten die Möglichkeit, eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) zu versuchen. Allerdings ist aufgrund der Akutizität der Erkrankung hier zu klären, ob ein ausreichendes Zeitfenster für ein operatives Vorgehen besteht.

4.10.1.2. Risiken durch Strahlentherapie und durch Chemotherapie

4.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Patientinnen im reproduktiven Alter und Patienten, die bei einer Strahlentherapie oder Chemotherapie dem Risiko einer Gonadenschädigung ausgesetzt sind, sollen über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.</p> <p><i>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“</i></p>
	Starker Konsens

4.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Im Fall einer prätherapeutischen Azoospermie soll über die Möglichkeit der testikulären Spermengewinnung und -kryokonservierung aufgeklärt werden.</p> <p><i>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“</i></p>
	Starker Konsens

4.10.1.2.1. Frauen

Strahlentherapie

Frauen können abhängig von Strahlendosis, Alter bei Exposition und bestrahltem Volumen der Ovarien eine Ovarialinsuffizienz erleiden. Die radiotoxische Wirkung auf die Ovarien wird durch die effektive sterilisierende Dosis (ESD) quantifiziert. Sie entspricht der Strahlendosis, die bei 97,5 % der Frauen zu einer Reduktion der Follikelreserve auf unter 1000 Follikel führt [150]. Mit zunehmendem Alter steigt die radiotoxische Wirkung auf die Ovarien. Die ESD beträgt zum Zeitpunkt der Geburt 20,3 Gy, im Alter von 10, 20, und 30 Jahren sinkt sie auf jeweils 18,4, 16,5 und 14,3 Gy und mit 40 Jahren beträgt sie 6,0 Gy [150].

Die klinischen Effekte einer Strahlentherapie auf den Uterus sind dagegen in der Kindheit ausgeprägter als im Erwachsenenalter. Die Ganzkörperbestrahlung einer erwachsenen Frau mit 12 Gy ist mit einem erhöhten Risiko von Fehlgeburten, Frühgeburten und geringem Geburtsgewicht assoziiert [151]. Nach einer Bestrahlung des Uterus mit >25 Gy in der Kindheit und mit >45 Gy im Erwachsenenalter sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden [151].

An den Tuben können radiogene Veränderungen ebenfalls zu einem Funktionsverlust und einer eingeschränkten Fertilität führen, entsprechende Toleranzdosen sind nicht bekannt.

Chemotherapie

Bei Frauen steigt die negative Auswirkung der Gonadentoxizität von Chemotherapien mit dem Alter der Patientin an. So weisen die beim follikularem Lymphom zum Einsatz kommenden anthrazyklinhaltigen chemotherapeutischen Regime CHOP und CVP eine altersabhängige Gonadotoxizität auf, die bei Frauen ≤ 35 Jahre als eher gering und > 35 Jahren als moderat eingeordnet wird [152, 153].

In einer Studie erhielten 36 Patientinnen im Alter ≤ 40 Jahren (28 ± 7 Jahre) eine Polychemotherapie mit Cyclophosphamid und Adriamycin, überwiegend CHOP. Nur zwei Frauen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 40 Jahre alt waren, zeigten eine persistierende Amenorrhoe nach Chemotherapie [154]. 95 % der Frauen nahmen ihre Menstruation wieder auf, 50 % wurden nach der ersten Remission schwanger [154]. Frühere Studien berichten nicht über die Art der Chemotherapie [155] oder beschreiben heterogene Kollektive mit Hodgkin Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen in unterschiedlichen Stadien mit variablen Chemotherapie-Protokollen [156].

In einer neueren retrospektiven Studie wurde ein relativ geringes Risiko für die Fertilität nach CHOP-Chemotherapie bei aggressiven Lymphomen von Frauen bestätigt, indem Elternschaft als *Outcome* Parameter erfasst und mit der Allgemeinbevölkerung verglichen wurde [157]. Auch waren CHOP plus Etoposid (CHOEP, EPOCH) und dosisdichte Chemotherapie mit einem geringen Risiko für die Fertilität assoziiert [157].

Im Gegensatz zur relativ günstigen kurzfristigen reproduktiven Prognose scheint die ovarielle Langzeitreserve durch eine CHOP-Therapie durchaus beeinträchtigt zu sein. In einer retrospektiven Studie an 46 Patientinnen mit NHL (Altersmedian 32,5 Jahre) und einer medianen Beobachtungszeit von 14 Jahren trat die Menopause früher auf als in der Normalbevölkerung (47 vs. 51 Jahre, $P < 0,0001$) und AMH als Marker der ovariellen Reserve war reduziert [158]. Dies kann ein Hinweis sein, dass die Chancen für den Eintritt einer Gravidität durch eine eingeschränkte ovarielle Reserve reduziert sind, obwohl der allgemeine *Outcome*-Parameter „wiedereinsetzende Menstruation“ dies nicht widerspiegelt. Insgesamt gewinnt zwar die Mehrzahl der Patientinnen mit follikulärem Lymphom ihre regelmäßige Menstruation und Fruchtbarkeit zurück, so dass eine Chemotherapie mit eher niedrigem bis moderatem Infertilitätsrisiko assoziiert ist [154, 156, 159, 160], siehe Tabelle 9 der S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ in der Version 1.0 September 2017, AWMF-Nr.: 015/082 [145]. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse sollte allen Patienten mit follikulärem Lymphom im reproduktiven Alter eine Beratung über Fertilitätsprotektion vor Beginn der Chemotherapie angeboten werden.

4.10.1.2.2. Männer

Strahlentherapie

Männer können in Folge einer Strahlentherapie abhängig von der Strahlendosis, die den Hoden erreicht, eine reversible oder irreversible Azoospermie erleiden. Sich rasch teilende Spermatogonien (B-Spermatogonien) sind gegenüber der Strahlentherapie deutlich empfindlicher als spätere Keimzellstadien. Aufgrund der Dauer eines Spermatogenesezyklus wird rund 10 Wochen nach Beginn einer Strahlentherapie die Verminderung der Spermienkonzentration und im Mittel nach 18 Wochen eine Azoospermie beobachtet werden können [161, 162].

Für die Erholung der Spermatogenese ist das Ausmaß der Zerstörung der spermatogonialen Stammzellen (Typ A pale und A dark) entscheidend [162]. Eine Gesamtdosis von $> 2,5$ Gy (fraktioniert) oder eine Einzeldosis von > 6 Gy führt zu einer dauerhaften Azoospermie [161].

Bei Vorliegen einer Streustrahlung entscheidet die Höhe der gonadalen Dosis über das Zeitfenster der Erholung der Spermatogenese: ca. 9 Monate nach Ende der Radiotherapie bei einer gonadalen Dosis von 0,5–0,8 Gy, mindestens 14–26 Monate bei einer Dosis von rund 1,7 Gy [161, 163].

Chemotherapie

Bei Männern führt die Chemotherapie zu einer vorübergehenden, kurz- oder langzeitigen bzw. dauerhaften Funktionseinschränkung der Gonaden mit einer Abnahme der Spermienkonzentration innerhalb der ersten 2 Monate nach Start der Therapie und der Entwicklung einer Azoospermie meist nach 2 Monaten, da die sich rasch teilenden Spermatogonien gegenüber fast allen zytotoxischen Substanzen hochgradig empfindlich sind, während sich die späteren Keimzellstadien zunächst unbeeinträchtigt während der Therapie weiterentwickeln können [161, 164].

Schwangerschaften unter einer zytotoxischen Therapie sollten möglichst vermieden werden, da die unter Therapie gewonnen Spermien eine höhere genetische Schädigung aufweisen und zu einer erhöhten Abortrate führen können [165]. Eine Erholung der Spermatogenese ist frühestens 12 Wochen nach Ende der Chemotherapie möglich [161]. Bei Einsatz alkylierender Substanzen, die auch die spermatogonialen Stammzellen vernichten, kann diese Erholung ausbleiben oder zeitlich erheblich verzögert erfolgen [161].

In Abhängigkeit vom Einsatz und der Dosis alkylierender Substanzen liegt die Erholungsphase nach Abschluss der Chemotherapie zwischen 1 und 5 Jahren für 70 % der Patienten. Längere Verläufe sind bekannt und dokumentiert. Die Wahrscheinlichkeit für die Erholung ist am höchsten während der ersten 24 Monate [161]. Der Einsatz von Kombinationstherapien beeinflusst erheblich die Schädigung der Spermatogenese und verändert die Toxizität einzelner Substanzen ebenso wie der Zeitpunkt ihrer Anwendung in der präpubertären oder postpubertären Phase der Gonadenfunktion [161, 162].

Bei den zur Behandlung follikulärer Lymphome verwendeten Therapieregimen kommen unter anderem Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin und Prednisolon zum Einsatz. Cyclophosphamid führt als Alkylanz bei einer kumulativen Dosis von 19 g/cm² zu einer prolongierten oder permanenten Azoospermie; die beiden anderen Chemotherapeutika bewirken in der Regel als Einzelsubstanzen keine permanente Azoospermie, verstärken aber in Kombination mit Cyclophosphamid die Effekte auf die Spermatogenese [161, 162], siehe Tabelle 11 der S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ in der Version 1.0 September 2017, AWMF-Nr.: 015/082. Einschränkungen der Spermatogenese und Störungen der DNA-Integrität sind aber auch bei Anwendung von Fludarabin beschrieben worden [166]. Studien bezüglich Effekten von Bendamustin auf die männliche Fertilität liegen nicht vor.

Wird eine Knochenmarkstransplantation erforderlich, so ist aufgrund der Therapieintensität und der meist erforderlichen Kombinationstherapien eine permanente Azoospermie posttherapeutisch zu erwarten.

Aus den verfügbaren Daten ergibt sich kein Hinweis darauf, dass Nachkommen von männlichen Langzeitüberlebenden nach einer Tumorthherapie ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Krebserkrankungen aufweisen [167].

4.10.1.3. Risiko durch Immuntherapien und zielgerichtete Therapien

4.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Patientinnen im reproduktiven Alter sollen über die unzureichende Datenlage bezüglich Gonadotoxizität von Immuntherapien oder zielgerichteten Therapien aufgeklärt werden.</p> <p>Fertilitätserhaltende Maßnahmen können mit den Patienten diskutiert werden.</p> <p><i>Leitlinienadaptation S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“</i></p>
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Frauen und Männern ist die Datenlage nicht ausreichend, um evtl. Effekte von Immuntherapien und zielgerichteten Therapien auf die ovarielle Reserve bzw. die Spermatogenese einschätzen zu können.

4.10.2. Empfohlene Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion

Die Kostenübernahme für fertilitätsprotektive Maßnahmen ist zurzeit nicht einheitlich geregelt. Es empfiehlt sich eine Abstimmung mit dem Experten für Fertilitätsprotektion, der über die aktuelle gesundheitspolitische Entwicklung informiert ist. Bei guter Prognose des follikulären Lymphoms und potentiellen Risiken durch die Erkrankung selbst sowie durch gonadotoxische therapeutische Regime ist eine Beratung über fertilitätsprotektive Maßnahmen von Frauen und Männern im reproduktiven Alter sinnvoll. Für Details zu den fertilitätsprotektiven Methoden wird auf die S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ in der Version 1.0 September 2017, AWMF-Nr.: 015/082 [145] verwiesen.

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-082.html>

4.10.2.1. Frauen

Grundsätzlich stehen bei Patientinnen mit follikulärem Lymphom alle Methoden der Fertilitätsprotektion zur Verfügung: GnRH-Agonisten, Kryokonservierung von Ovargewebe, Kryokonservierung von Oozyten, die Transposition von Ovarien sowie eine Kombination der Methoden [168-170].

Bei der Kryokonservierung von Ovargewebe zur zukünftigen Autotransplantation sowie bei der Gewinnung von Oozyten mittels transvaginaler Follikelpunktion ist das Risiko einer möglichen ovariellen Metastasierung durch das follikuläre Lymphom zu berücksichtigen und individuell abzuwägen. Die frühe Entfernung des ovariellen Transplantats nach Erfüllung des Kinderwunsches oder die noch experimentelle Kombination der Kryokonservierung von Ovargewebe mit einer in vitro Maturation bzw. einem künstlichen Ovar können das grundsätzlich vorhandene Risiko eines durch die fertilitätsprotektive Maßnahme verursachten FL-Rezidivs begrenzen.

4.10.2.2. Männer

Aspekte des Fertilitätserhalts können bei männlichen Patienten mit follikulärem Lymphom im Kindes- und Jugendalter bis in das mittlere und höhere Lebensalter Relevanz gewinnen. Als etablierte fertilitätsprotektive Maßnahme steht die Kryokonservierung von

Spermien zur Verfügung [171-173], die *vor* Einleitung der gonadotoxischen Therapie erfolgen sollte.

Bei Patienten, bei denen eine Ejakulation oder eine Masturbation z.B. aufgrund religiöser Hintergründe nicht möglich ist, kann die transrektale Elektroejakulation unter Allgemeinanästhesie eine Alternative zur Gewinnung einer Samenprobe darstellen. Für Patienten mit Azoospermie besteht die Möglichkeit, durch eine operative Hodenfreilegung und die Durchführung einer - heutzutage optimalerweise mikrochirurgischen - testikulären Spermienextraktion (TESE) Spermien aus dem Hodengewebe zu gewinnen und zu kryokonservieren [174-176].

5. Aufklärung des Patienten und Therapieplanung

Leitung: Michael Sandherr

Ko-Leitung: Ulrike Holtkamp

Walter Baumann, Kerstin Paradies

5.1. Aufklärung

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die ärztliche Aufklärung soll Informationen über die Krankheit, erhobene Befunde, Prognose und therapeutische Optionen umfassen. Zu erwartende Nebenwirkungen und möglicher Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität sind wichtige Inhalte der Aufklärungsgespräche.
	Starker Konsens

5.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Unterstützung des Aufklärungsprozesses und der Entscheidungsfindung können auch schriftliche Materialien und andere geeignete Medien eingesetzt werden.
	Starker Konsens

5.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Vermittlung von Informationen und die Aufklärung der Patienten soll nach den Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen • Strategien zur Verbesserung des Verständnisses: Wiederholung, Zusammenfassung, Nutzung von Graphiken u. ä. • Ermutigung, Fragen zu stellen • Ermutigung zum Ausdruck von Befürchtungen und Ängsten • Anbieten weiterführender Hilfe
	Starker Konsens

5.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Patienten eruiert und berücksichtigt werden. Die Möglichkeit zu weiteren Gesprächen zur Vertiefung der Inhalte soll aktiv angeboten werden.
	Starker Konsens

5.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Fragen zu Themen wie „Was kann ich selbst tun?“ sowie Inhalten der komplementären und integrativen Medizin sollten aktiv angesprochen werden. <i>Siehe auch Kapitel 13.</i>
	Konsens

5.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach gesicherter Diagnose eines follikulären Lymphoms soll der Patient einem Arzt vorgestellt werden, der über Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit dieser Erkrankung verfügt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Nach klinischer und histologischer Sicherung der Diagnose eines follikulären Lymphoms soll der Patient vom behandelnden Arzt umfassend, verständlich und vollständig aufgeklärt werden. Inhalte der Aufklärung sind Informationen über Dignität, Therapieziele, therapeutische Optionen und Prognose der Erkrankung. Dabei soll im initialen Aufklärungsgespräch bereits die mögliche chronische Verlaufsform dieser Erkrankung herausgestellt werden.

Dabei ist die individuelle körperliche, psychische und soziale Situation des Patienten zu berücksichtigen. Der vollständige Umfang der Aufklärung und Informationsvermittlung hat eine wichtige Bedeutung für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung möglicher Therapieziele. Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen, partizipativen Entscheidungsfindung ermöglicht eine möglichst optimale Patientenbetreuung bei chronischen Erkrankungsverläufen.

Die Aufklärung soll durch Ärzte mit Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit malignen Lymphomen durchgeführt werden. Das gilt für alle Phasen im Verlauf der Erkrankung und soll an die jeweilige Krankheitssituation angepasst werden. Dazu gehört auch die Erklärung über die Notwendigkeit von Verlaufskontrollen und Therapieadhärenz. So ist eine optimale Informationsvermittlung über Dignität, Verlauf, therapeutische Optionen und Prognose gewährleistet. Die Aufklärung durch den spezialisierten Arzt soll umfassend, wahrheitsgemäß und vollständig hinsichtlich Art der Maßnahmen, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich erfolgen. Der Patient soll die Möglichkeit

haben, Fragen zu stellen und die erhaltenen Informationen in weiteren Gesprächen zu vertiefen. Fragen zu Themen wie „Was kann ich selbst tun?“ sowie Inhalten der komplementären und integrativen Medizin sollten aktiv angesprochen werden (siehe auch Kapitel [13.](#), Empfehlungen [13.4.](#) und [13.5.](#)).

Er soll auf die Möglichkeiten hingewiesen werden, Vertrauenspersonen zu diesem Gespräch hinzuzuziehen. Bei Wunsch nach weiteren Informationen und Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen können dem Patienten Adressen von Selbsthilfegruppen von z.B. der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe angeboten werden. Außerdem soll die Möglichkeit einer Zweitmeinung angesprochen werden. Zur Unterstützung des Aufklärungsprozesses und der Entscheidungsfindung können auch andere geeignete Medien eingesetzt werden.

Ein besonderer Aspekt in der Betreuung von Patienten mit follikulären Lymphomen ist die „watch and wait“ Strategie, da die umgehende Einleitung einer Therapie nach Diagnosestellung nicht immer zwingend erforderlich ist (siehe Kapitel [7](#)). Deshalb kommt dem persönlichen Gespräch zwischen dem in der Betreuung von follikulären Lymphomen erfahrenen Arzt und dem Patienten als Grundlage für eine vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Nur so kann wahrheitsgemäß und verständlich darüber aufgeklärt werden, warum trotz Diagnose einer Lymphknotenkrebserkrankung eine umgehende therapeutische Maßnahme nicht immer nötig ist und sich die Prognose der Erkrankung deshalb nicht verschlechtert. Hier ist es für den aufklärenden Arzt besonders wichtig, Ängste und Sorgen, spezifische Belastungen sowie Behandlungserwartungen und Präferenzen direkt anzusprechen. Das Angebot zur Vertiefung der Informationen in weiteren Gesprächen unter Einbeziehung von Vertrauenspersonen ist von hoher Bedeutung.

In Analogie zur Kommunikation zu „watch and wait“ soll die Empfehlung zur Therapie in einem vertrauensvollen und respektvollen Umfeld stattfinden, um eine gemeinsame und partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) ist es dazu nötig, die Gründe für einen Wechsel in der Strategie (Krankheitssymptome mit Indikation zu Therapie) verständlich und präzise aufzuzeigen.

5.2. Therapieplanung

5.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall einer Indikation zur Therapie eines follikulären Lymphoms <i>sollen</i> dem Patienten und seinem familiären Umfeld die Gründe und Behandlungsziele dafür ausführlich und verständlich dargelegt werden.
	Starker Konsens

5.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bedenkzeit zur Entscheidung sowie die Möglichkeit einer zweiten Meinung <i>sollen</i> dem Patienten aktiv kommuniziert werden.
	Starker Konsens

5.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Aufklärung über die Therapie <i>soll</i> von einem Arzt durchgeführt werden, der über Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit dieser Erkrankung verfügt.
	Starker Konsens

5.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall einer Indikation zur Therapie eines follikulären Lymphoms <i>sollte</i> der Einschluss in eine klinische Studie geprüft werden.
	Starker Konsens

5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Behandlung und die Nachsorge eines Patienten mit follikulärem Lymphom <i>sollte</i> multidisziplinär und multiprofessionell durchgeführt werden.
	Starker Konsens

5.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Vorstellung des Patienten in einem Tumorboard zur Planung der Therapie <i>sollte</i> erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Im frühen Stadium I oder II besteht die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes. In den fortgeschrittenen Stadien eines folliculären Lymphoms ist eine Behandlung nur bei symptomatischer Erkrankung indiziert. Ziel ist die optimale Kontrolle der Erkrankung bei einem vertretbaren Risiko für Nebenwirkungen und Spätkomplikationen. Die Wahl und Intensität des Therapieprotokolls ist individuell ausgerichtet und soll in Abhängigkeit von Alter, Komorbidität und den Wünschen und Vorstellungen des Patienten erfolgen. Die Teilnahme an einer klinischen Studie sollte für jeden Patienten geprüft werden.

Eine multidisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen ist erforderlich, um eine optimale Versorgung der Patienten unter Berücksichtigung aller Aspekte zu ermöglichen. Dabei sind Hämato-Onkologen, Pathologen, Radiologen, Strahlentherapeuten, Nuklearmediziner und Psychoonkologen an Diagnostik, Betreuung, Therapieplanung und Therapiedurchführung beteiligt. Eine zentrale Rolle im Netzwerk von Therapie und Nachsorge nehmen die Hausärzte ein, die über den jeweiligen Stand der Erkrankung zeitnah unterrichtet werden sollten. Ihnen obliegt zu einem wesentlichen Teil die Betreuung der Patienten und ihrer Familie im Hinblick auf psychosoziale Aspekte der Lymphomkrankung und potenziell auftretende therapiebedingte Spätfolgen. Im Fokus stehen dabei kardiopulmonale Störungen, Infertilität, Sekundärneoplasien, aber auch krankheitsbedingte Probleme und Hindernisse im sozialen, beruflichen und familiären Umfeld (siehe auch Kapitel [12](#)).

Aufgrund der komplexen Versorgungskette ist es erforderlich, dass die gesamte Betreuung eines Patienten mit folliculärem Lymphom qualitätsgesichert und standardisiert durchgeführt wird. Die Diskussion der jeweiligen Strategie sollte in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen.

6. Therapie der frühen Stadien

Leitung: Klaus Herfarth

Ko-Leitung: Lorenz Trümper

Heinz Schmidberger, Mathias Witzens-Harig, Oliver Micke

Das Kapitel befasst sich mit den frühen Stadien (Stadium I/II nach Ann Arbor ohne bulk) des nodalen folliculären Lymphoms. Die Behandlung des frühen Stadiums eines rein extranodal lokalisierten folliculären Lymphoms wird in Kapitel 9. behandelt.

6.1. Strahlentherapie versus Strahlentherapie mit Systemtherapie

6.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie mit potenziell kurativer Intention <i>sollte</i> als Bestrahlung in Kombination mit einer Systemtherapie durchgeführt werden.
GRADE:	MacManus 2018 [177]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Konsens

6.2.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie mit potenziell kurativer Intention <i>sollte</i> als Bestrahlung in Kombination mit Rituximab durchgeführt werden. <i>CAVE: Off-label use Rituximab</i>
GRADE:	Herfarth 2018 [121], Ruella 2016 [178]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Konsens

6.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit frühen Stadien, bei denen eine Strahlentherapie nicht möglich ist, <i>sol- len</i> bei Bestehen einer Behandlungsindikation, wie Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Patienten in frühem Stadium I und II nach Ann Arbor haben eine sehr gute Prognose. Selbst ohne weitere Therapie liegt das 10 Jahres Überleben bei über 50 % in retrospektiven Analysen [179, 180]. Randomisierte und kontrollierte Studien zu „watch and wait“ im Vergleich mit anderen Therapieansätzen existieren für die frühen Stadien nicht. Auf dem Boden einer großen retrospektiven Analyse mit nahezu 36.000 Patienten scheint ein primäres Abwarten bezüglich des Gesamtüberlebens (10 Jahre: 52 %) einer Therapieeinleitung (10 Jahre 62 %) unterlegen zu sein. Der Unterschied im Gesamtüberleben wird deutlicher, wenn die Primärtherapie eine Strahlentherapie enthält (10 Jahre: 68 %). In der Auswertung des Stadium I in der LymphoCare Registerstudie wurde dieses auch bezüglich des PFS bestätigt, wenn eine systemische Therapie eingeleitet wurde Strahlentherapie 1,02 (95 % CI 0,45 – 2.34); Rituximab-mono 0,55 (95 % CI 0.18 – 1.62); Rituximab-Chemotherapie: 0,35 (95 % CI 0.13 – 0.94); Strahlentherapie-Chemotherapie: 0,1 (95 % CI 0.01 – 0.88) [181].

Eine Strahlentherapie ist eine effektive Methode, um eine lokale Remission zu erzielen [182, 183]. Dementsprechend wurde über viele Jahre eine extended field Strahlentherapie empfohlen. Aufgrund der damit verbundenen erheblichen Toxizität wurde in nachfolgenden Studien das Strahlenfeld verkleinert und die Nebenwirkungsrate entsprechend gesenkt. Auf dieser Basis liegt das PFS nach 5 und 10 Jahren bei einem alleinigen strahlentherapeutischen Ansatz zwischen 50 und 60 % [183, 184]. Der Nachteil einer alleinigen begrenzten Strahlentherapie besteht darin, dass vermehrt Rezidive außerhalb des Bestrahlungsgebiets auftreten [184, 185] so dass man davon ausgehen muss, dass ein Teil der Patienten einen ausgedehnteren Befall hat, als es das initiale Staging vermuten lässt. Aus diesem Grund wurde die Kombination einer Strahlentherapie mit einer systemischen Therapie in mehreren Studien untersucht.

Die Hinzunahme einer Chemotherapie bzw. Chemoimmuntherapie (CVP / R-CVP) zu einer alleinigen lokalen Bestrahlung wurde in einer prospektiv randomisierten Studie mit 150 Patienten getestet. Hierbei ergab sich bezüglich des PFS eine signifikante Verbesserung (10 Jahre HR 0,57 (95 % CI 0,33 - 0,95)), $p=0,033$, PFS 58 % vs. 41 %) durch die zusätzliche systemische Therapie im Vergleich zur alleinigen involved field Bestrahlung. Eine Subgruppenanalyse ergab die besten Therapieergebnisse, wenn zur Chemotherapie und Bestrahlung in einem späteren Patientenkollektiv ($n=31$) der anti-CD20-Antikörper Rituximab gegeben wurde (PFS 5 Jahre HR 0,26 (95 % CI 0,07 – 0.97)); $p=0,045$ im Vergleich zu IF Bestrahlung allein). Einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte die zusätzliche systemische Therapie jedoch nicht, allerdings wurden bei den 69 Patienten mit Systemtherapie 45 Grad 3/4 Toxizitäten beschrieben [177].

Aus der LymphoCare Register Studie wurden die Therapieergebnisse von 206 Patienten ausgewertet, bei denen ein klinisches Stadium I nach Ann Arbor durch ein intensives Staging sichergestellt worden war. Hier ergab die Behandlung mit einer Chemotherapie kombiniert mit Rituximab oder eine Chemotherapie kombiniert mit einer Bestrahlung

ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko im Vergleich zu einer alleinigen Bestrahlung (Rituximab-Chemo: HR 0,36 (95 % CI 0,13 – 0,94); Bestrahlung-Chemo: HR 0,11 (95 % CI 0,01 – 0,83)). Es hatte allerdings keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [181].

In Deutschland untersuchte die einarmige prospektive multizentrische MIR Studie bei 86 Patienten im Stadium I oder II mit Lymphmanifestationen bis 7 cm die Kombination von 8xRituximab ohne zusätzliche Chemotherapie mit einer lokalen Bestrahlung [186]. Es zeigte sich eine Plateaubildung des PFS nach 5 Jahren bei 75 % bei einer Nachbeobachtungszeit von über 5 Jahren, so dass der Ansatz potenziell kurativ anzusehen ist. Auch wenn weithin die meisten Rezidive außerhalb des Bestrahlungsfelds auftraten, so war die Rezidivfreiheit im historischen Vergleich einer alleinigen Bestrahlung bei geringem Toxizitätsprofil deutlich überlegen [121] und bestätigt hiermit retrospektive italienische Auswertungen [178]. Patienten in der MIR Studie zeigten nur eine geringe Toxizitätsrate und die Lebensqualität wurde nicht wesentlich beeinträchtigt [121]. Eine Bestrahlung kombiniert mit Chemotherapie und Rituximab ([177], siehe oben) erscheint hiernach unter Vorbehalt einer fehlenden randomisierten Studie bei vergleichbarer Effektivität bezüglich des PFS aufgrund der beschriebenen Toxizität als zu intensiv. Es handelt sich bei der Kombination von Rituximab mit einer Strahlentherapie um einen *off-label use*. Aufgrund der insgesamt guten Prognose sollte die Entscheidung zur zusätzlichen Rituximab-haltigen Systemtherapie zusätzlich zu einer lokalen Strahlentherapie im Einvernehmen mit dem Patienten unter Abwägung des Nutzens und der Risiken der Systemtherapie gefällt werden. Das zu bestrahlende Volumen und die Strahlendosis wird in Kapitel 6.2. und 6.3. behandelt. Patienten, mit frühen Stadien, bei denen eine Strahlentherapie nicht möglich ist und eine Behandlungsindikation besteht, sollen wie Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV behandelt werden (siehe Kapitel 7).

6.1.1. Asymptomatische Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung

6.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei asymptomatischen Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium I oder II nach Ann Arbor kann bei eingeschränkter Lebenserwartung eine „watch and wait“ Strategie angewendet werden.
GRADE:	Vargo 2015 [180]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
Nicht berichtet	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
Nicht berichtet	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Randomisierte und kontrollierte Studien zu einer „watch and wait“ Strategie im Vergleich mit anderen Therapieansätzen existieren für Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung nicht.

Aufgrund der unter 6.1. erläuterten guten Prognose der Stadien I und II [180] kann eine „watch and wait“ Strategie bei asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung angewendet werden.

6.2. Bestrahlungsvolumen

6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Bestrahlung <i>soll</i> einer involved-site Bestrahlung entsprechen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei einer alleinigen Strahlentherapie ist die Rezidivrate abhängig von der Größe des Bestrahlungsvolumens. Eine prospektiv randomisierte Studie mit 202 Patienten im Stadium I, II oder limitiertem Stadium III nach Ann Arbor prüfte eine total-nodale Bestrahlung (TNI) gegen eine modifizierte extended field Bestrahlung. Hierbei ergab sich eine signifikant höhere Rezidivrate im Arm mit dem kleineren Bestrahlungsvolumen, wobei der Großteil der Rezidive außerhalb des bestrahlten Areals auftrat [185]. Aufgrund der hohen mit der TNI verbundenen Toxizität wird dieser Ansatz jedoch nicht weiterverfolgt, sondern sind alternative Konzepte wie die Kombination einer Bestrahlung mit einer systemischen Therapie vorzuziehen.

Da die Definition der involved field Bestrahlung aus der Ära einer 2-dimensionalen Bestrahlungsplanung stammt, sollte bei 3D geplanten Bestrahlungen die Definition eines involved site gemäß der Definition der ILROG für eine lokale Bestrahlung verwendet werden [187] auch wenn prospektiv randomisierte Daten im Vergleich von involved field und involved site nicht existieren.

6.3. Strahlendosis

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Strahlentherapie mit potenziell kurativem Therapieansatz in Kombination mit Rituximab <i>solte</i> eine Dosis von 30 Gy (ohne makroskopischen Rest) bzw. 40 Gy (mit makroskopischem Rest) appliziert werden. <i>CAVE: Off-label use Rituximab</i>
GRADE:	Herfarth 2018 [121]
⊕⊕⊕⊖ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ low	Progressionsfreies Überleben
⊕⊖⊖⊖ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ low	Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Eine deutsche prospektive einarmige Studie zur Großfeldbestrahlung mit 117 Patienten ergab im Untergruppenvergleich eine signifikant höhere Rezidivrate, wenn Patienten eine Dosis von 26 Gy (>20 % Dosisabweichung von der Solldosis) im Vergleich zur geplanten Dosis von 36 Gy erhielten (Rezidivrate nach 7 Jahren 100 % vs. 11 %) [188].

Eine prospektiv randomisierte britische Studie verglich bei alleiniger Strahlentherapie die Dosis von 40 Gy (20 x 2 Gy) mit 24 Gy (12 x 2 Gy). Randomisiert wurden hierbei 361 Behandlungsregionen bei 278 Patienten mit indolentem Lymphom. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Remissionsraten und der lokalen Rezidivfreiheit zwischen den beiden Dosisarmen bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren [182]. Auch bezüglich des Gesamtüberlebens gab es in beiden Gruppen keinen Unterschied. Die Studie hatte allerdings auch methodische Schwächen: Die Patientenpopulation war sehr heterogen. Zwar hatte die größte Gruppe die WHO Klassifikation eines folliculären Lymphoms (69 %), aber konnte nur in 82 % eine WHO Diagnose gestellt werden und 12 % der Patienten mit zentralem Histologie Review hatten ein aggressives Lymphom oder Mantelzelllymphom. Die Arbeit gibt keine Auskunft darüber, wie diese auf die beiden Randomisationsgruppen verteilt waren. In der 24 Gy Gruppe waren 4 % weniger Stadium III/IV Patienten und 6 % mehr Patienten, die mit einer systemischen Therapie kombiniert wurden. Eine Größenlimitation sowie eine Stratifikation nach lokaler Lymphomgröße wurden nicht angegeben. Die Nachsorge erfolgte sowohl klinisch als auch mittels Bildgebung, was keine durchgängig objektive Beurteilbarkeit ermöglicht.

Eine weitere randomisierte britische Studie untersuchte wiederum bei indolenten Lymphomen die lokale Applikation von 12 x 2 Gy gegen 2 x 2 Gy (low dose radiotherapy / LDRT) [189]. Insgesamt wurden 614 Bestrahlungsregionen in 548 Patienten randomisiert, wobei weder aus dem Protokoll noch aus der Publikation klar hervorgeht, ob und wie viele Patienten aufgrund der Randomisation beide Schemata bei mehr als einer zu bestrahlenden Region erhalten haben. Die Studie hatte vergleichbare methodische Schwächen wie die oben erwähnte Vorgängerstudie (kommentiert von Herfarth and König 2014 [190]). Es fand sich kein Unterschied im Gesamtüberleben, der insgesamt geringen Toxizität (<3 % Früh- und Spättoxizität) und der Lebensqualität. Die Autoren

kamen aber zu aufgrund der Überlegenheit des 24 Gy Arms bezüglich Rate an kompletter Remissionen (bei follikulärem Lymphom: 67 % vs. 48 %) und einer HR von 3,42 in Bezug auf lokale Progression nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten zu Ungunsten des LDRT Arms zum dem Fazit, dass 24 Gy als Zieldosis bei indolenten Lymphomen in kurativer Intention zu wählen ist.

Die MIR Studie, die die Grundlage für die o.g. Therapieempfehlung bei den frühen Stadien des nodalen follikulären Lymphoms bildet, verwendete eine Dosis von 20 x2 Gy auf makroskopische Lymphomanteile und 15 x 2 Gy auf initial betroffene Bereiche, bei denen sich zum Zeitpunkt der Bestrahlung aber kein makroskopisches Restlymphom darstellen konnte.

Ob eine Dosisreduktion möglich ist, ist Gegenstand der aktuellen Debatte und Forschung.

7. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinien-therapie in fortgeschrittenen Stadien III und IV

Leitung: Wolfgang Hiddemann

Ko-Leitung: Lorenz Trümper

Kai Hübel, Christoph F. Dietrich, Martin Dreyling, Christian Buske

Die Therapie des folliculären Lymphoms in den fortgeschrittenen Stadien III und IV erfolgt nicht mit kurativer Intention und hat nach aktuellem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse das Ziel, krankheitsbedingte Symptome zu lindern sowie das progressionsfreie Überleben und soweit möglich das Gesamtüberleben zu verlängern. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie sind von der klinischen Symptomatik, dem klinischen Verlauf und der Tumorlast abhängig. Letztere wird durch die modifizierten GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) Kriterien definiert (siehe [7.2.1](#)).

7.1. Patienten mit niedriger Tumorlast und ohne klinische Symptomatik

7.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei asymptomatischen Patienten mit niedriger Tumorlast soll eine „watch and wait“ Strategie verfolgt werden. Dazu werden die modifizierten Kriterien der GELF (Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires) zugrunde gelegt, nach denen bei Fehlen der nachfolgenden Symptome oder Befunde von niedriger Tumorlast gesprochen wird: <ul style="list-style-type: none"> • B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten oder Fieber > 38 Grad Celsius über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion oder Nachtschweiß) • Hämato-poetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000 Zellen/ul) • Sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser, sogenannte "bulky disease") • rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen • Lymphombedingtes Kompressionssyndrom • - Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low	Brice 1997 [129], Ardeschna 2003 [191], Martinelli 2010 [192], Ardeschna 2014 [193], Nastoupil 2016 [194] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Aufgrund des indolenten Verlaufs follikulärer Lymphome gilt ein abwartendes Beobachten bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien III und IV ohne klinische Symptome und mit niedriger Tumorlast als Vorgehen der Wahl. Dieser „watch and wait“-Ansatz wurde primär im Rahmen älterer prospektiv randomisierter Studien validiert, die nach ausreichend langer Beobachtungszeit eindeutig belegen, dass ein zurückhaltendes Abwarten keinen Nachteil gegenüber einer niedrig-dosierten Chemotherapie für die betroffenen Patienten darstellt [129, 191].

Ob sich diese Ergebnisse auf die heutigen Behandlungsempfehlungen übertragen lassen, ist offen, da sich mit der Einführung des anti-CD20-Antikörpers Rituximab ein grundsätzlicher Wandel in der Therapie von B-Zell-Lymphomen vollzogen hat. Dementsprechend bedarf die Frage nach der Indikation für eine frühzeitige Therapie von Patienten in fortgeschrittenen Stadien III und IV ohne klinische Symptome und mit niedriger Tumorlast einer zeitgemäßen Überprüfung.

Von Ardeschna et al. wurden erste Ergebnisse eines prospektiv randomisierten Vergleichs publiziert, bei dem das konventionelle Vorgehen des „watch and wait“ verglichen wurde mit einer kurzen viermaligen Gabe von Rituximab und einem dritten Therapiearm, in dem Rituximab über insgesamt zwei Jahre appliziert wurde (HR 0,23, 95 % CI 0,16 – 0,32; $p < 0,0001$) [193]. Die ersten Ergebnisse dieser Studie zeigen eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression bei Patienten, die einem der beiden Rituximab-Arme zugeführt wurden. Allerdings sind die Beobachtungszeiten noch relativ kurz und das Gesamtüberleben unterschied sich nach drei Jahren Beobachtung bisher nicht (HR 0,73, 95 % CI 0,34 – 1,54; $p = 0,40$). Offen bleibt auch ob sich der frühzeitige Einsatz von Rituximab bei asymptomatischen Patienten nachteilig auf eine zu einem späteren Zeitpunkt erforderliche Therapie auswirken kann.

Ergebnisse zu ähnlich ausgerichteten nicht-randomisierten Phase II Studien waren vielversprechend, konnten jedoch nicht zu einer endgültigen Klärung beitragen [192, 195].

In einer der Versorgungswirklichkeit angepassten Analyse der National LymphoCare Studie konnte demgegenüber bestätigt werden, dass die „watch and wait“ Strategie keinen Nachteil für die betroffenen Patienten bedeutet [194].

Aufgrund dieser Datenlage ist der frühzeitige Beginn einer Therapie von asymptomatischen Patienten mit niedriger Tumorlast außerhalb von klinischen Studien nicht indiziert und wird für diese Patientengruppe weiterhin eine „watch and wait“ Strategie empfohlen.

7.2. Patienten mit hoher Tumorlast und/oder klinischer Symptomatik

7.2.1. Indikationsstellung zur Therapie:

7.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Therapie <i>soll</i> in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und der Tumorlast eingeleitet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

In Anlehnung an die von der GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) entwickelten Merkmale sind folgende Kriterien international als Indikation zur Therapie anerkannt [129, 196]

- B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten oder Fieber > 38 Grad Celsius über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion oder Nachtschweiß)
- Hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000 Zellen/ul)
- Sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser, sogenannte "bulky disease")
- rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen
- Lymphombedingtes Kompressionssyndrom
- Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites

7.2.2. Art der Therapie

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV, bei denen eine Behandlungsindikation besteht und bei denen keine Einschränkung der Behandlungsfähigkeit besteht, <i>sollen</i> initial mit der Kombination eines anti-CD20-Antikörpers plus Chemotherapie behandelt werden.
GRADE	Hiddemann 2005 [197], Herold 2007 [198], Marcus 2008 [199], Salles 2008 [200]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Empfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Behandlungsmöglichkeit siehe Kapitel [9.10.](#)

Empfehlungen für Patienten in frühen Stadien siehe Kapitel [6.](#)

Hintergrund

In vier großen prospektiv randomisierten Studien konnte klar gezeigt werden, dass die Kombination des anti-CD20-Antikörpers Rituximab mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie nicht nur zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, sondern auch zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und insbesondere auch des Gesamtüberlebens (RR 0,63, 95 % CI 0,49–0,82) führt [197–201] (Metaanalyse: siehe Kapitel 11 des Leitlinienreports dieser Leitlinie). Dies gilt sowohl für Patienten mit den fortgeschrittenen Stadien III und IV als auch für Patienten mit frühen Stadien, bei denen eine Strahlentherapie nicht möglich ist, siehe Kapitel 6.

7.2.3. Anti-CD20-Antikörper

7.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als anti-CD20-Antikörper sollen Rituximab oder Obinutuzumab eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Neben Rituximab kommen auch andere anti-CD20-Antikörper zum Einsatz wie Ofatumumab und Obinutuzumab. Studien zu einem direkten Vergleich von Rituximab und Ofatumumab liegen bei folliculären Lymphomen nicht vor. Die verfügbaren Daten deuten jedoch darauf hin, dass der *off-label* Einsatz dieses Antikörpers in der Primärtherapie folliculärer Lymphome nur bei Rituximab-Unverträglichkeit empfohlen werden kann [202].

Demgegenüber wurden in der GALLIUM Studie Rituximab und Obinutuzumab, beide in Kombination mit einer Chemotherapie, prospektiv randomisiert mit einander verglichen [203]. Dabei zeigte sich eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Obinutuzumab. Bei noch relativ kurzer Beobachtungsdauer sind bisher keine Unterschiede im Gesamtüberleben erkennbar.

Unter Therapie mit Obinutuzumab wurde jedoch eine höhere Rate von schwereren therapieassoziierten Nebenwirkungen der Grade III–V beobachtet wie insbesondere Zytopenien und infusionsbezogene Reaktionen. Letale Komplikationen waren jedoch in beiden Therapiearmen vergleichbar niedrig.

Demgegenüber zeigte Obinutuzumab eine höhere Effektivität gegenüber Rituximab auch bei Subgruppen mit ungünstiger Prognose. So reduzierte Obinutuzumab die Häufigkeit einer Krankheits-Progression innerhalb der ersten 24 Monate (POD 24) um mehr als 50 % [204, 205] und wiesen Patienten ohne molekulare Remission oder mit PET Positivität am Ende der Induktion unter Therapie mit Obinutuzumab eine vergleichbar günstige Prognose auf wie Patienten mit molekularer Remission bzw. mit PET Negativität [109, 122].

Aufgrund dieser Daten Gründen kann Obinutuzumab als ein weiterer Standard-Antikörper in der Induktionstherapie von Patienten mit folliculären Lymphomen angesehen werden.

Seit 2017 besteht auch für sogenannte Rituximab „Biosimilars“ eine Zulassung in allen Indikationen des Referenzprodukts. Bisher gibt es nur wenige Studien, in denen ein Biosimilar direkt mit Rituximab verglichen wurde. Die Ergebnisse zeigen eine vergleichbare Remissionsrate. Langzeitergebnisse insbesondere zum progressionsfreien Überleben oder Gesamtüberleben liegen jedoch nicht vor [206-208].

7.2.4. Chemotherapie

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	In der Primärtherapie behandlungspflichtiger Patienten mit follikulären Lymphomen ohne Kontraindikationen sollten Bendamustin oder CHOP in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper eingesetzt werden. <i>CAVE: Off-label use Bendamustin, erhöhtes Risiko von zum Teil fatalen opportunistischen Infektionen, antibakterielle und antivirale Prophylaxe notwendig</i>
GRADE	Rummel 2013 [209], Flinn 2014 [210], Grigg 2016 [211]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕ low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sicherheit
	Starker Konsens

7.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Kontraindikationen gegen Bendamustin oder CHOP kann CVP oder eine Monotherapie mit einem anti-CD20-Antikörper zum Einsatz kommen.
	Starker Konsens

Hintergrund

In der Primärtherapie follikulärer Lymphome sind die weltweit am häufigsten eingesetzten Chemotherapie-Regime Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon) und CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon). In einigen Studien wurden auch Fludarabin basierte Kombinationen wie FC (Fludarabin, Cyclophosphamid) oder FCM (Fludarabine, Cyclophosphamid, Mitoxantron) untersucht.

Bendamustin und CHOP wurden in zwei Studien prospektiv randomisiert miteinander verglichen [209, 210]. Es zeigte sich in beiden Studien eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Bendamustin (HR 0,61, 95 % CI 0,42 – 0,87; p = 0,0072 und HR 0.61, 95 % CI 0,45 – 0,85; p = 0,0025 Ergebnis Gesamtkohorte, Anzahl FL-Patienten 70 %) bei deutlich niedrigeren Raten von Nebenwirkungen (19 % vs. 29 %; Anteil FL-Patienten an Gesamtkohorte: 54 %). Allerdings waren in der StiL-Studie [209] die Effektivitätsdaten zu R-CHOP deutlich schlechter als in vergleichbaren anderen Studien (median PFS 40,9 Monate, medianes Follow-Up 45 Monate [15,2–65,7]; Subgruppe follikuläre Lymphome). In der BRIGHT Studie wurde nicht zwischen CHOP und CVP im

Vergleichsarm unterschieden [210]. Beide Studien wurden ohne eine Erhaltungstherapie durchgeführt.

In einer anderen prospektiven nicht randomisierten Studie, in der CHOP und Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt wurden, fanden sich demgegenüber keine gravierenden Unterschiede in Remissionsrate und progressionsfreiem Überleben (84 % vs 90 %) sowie keine wesentlichen Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum (55 % vs 37 % der Patienten zeigten mindestens eine Grad 3-4 Nebenwirkung) [211].

Auch in der GALLIUM Studie wurden keine Unterschiede in der Remissionsrate oder dem progressionsfreien Überleben berichtet [203]. Allerdings erfolgte die Zuweisung der Chemotherapie nicht randomisiert, sondern nach Wahl des behandelnden Zentrums. Ähnlich wie in der StiL und der BRIGHT Studie war die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen insbesondere von Neutropenien und neutropemem Fieber unter CHOP höher als unter Bendamustin. Demgegenüber fand sich eine erhöhte Rate von infektionsbedingten Todesfällen unter Bendamustin, die vor allem nach Abschluß der Induktion beobachtet wurden. Diese Komplikationen sind mit großer Wahrscheinlichkeit dadurch bedingt, dass es unter Bendamustin zu einem raschen und langanhaltenden Abfall von CD4/CD8 Lymphozyten kam, der unter CHOP und CVP nicht beobachtet wurde [212]. Das BfArM hat 2017 einen Rote-Hand-Brief zu Bendamustin herausgegeben, indem über eine erhöhte Mortalität in klinischen Studien berichtet wurde, bei denen Bendamustin in nicht zugelassenen Kombinationsbehandlungen oder außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt wurde.

Bei der Wahl zwischen CHOP und Bendamustin sind daher individuelle Risikofaktoren beim einzelnen Patienten zu berücksichtigen und es sollte unter Bendamustin eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis carinii* und virale Infektionen längerfristig bis mindestens zum Ende der Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Beim Einsatz von CHOP ist dagegen bei älteren Patienten die prophylaktische Gabe von G-CSF empfehlenswert.

Im Gegensatz zu Bendamustin und CHOP weist CVP eine deutlich niedrigere Effektivität auf. Dies wurde in einer von der italienischen FIL Gruppe durchgeführten prospektiv randomisierten Studie demonstriert, in der CVP, CHOP und FM jeweils kombiniert mit Rituximab verglichen wurden [213]. Während die initialen Ansprechraten nach allen drei Regimen vergleichbar waren, war das progressionsfreie Überleben nach R-CHOP und R-FM signifikant länger als nach R-CVP. Der Vergleich von R-CHOP und R-FM zeigte eine deutliche höhere Rate von schweren Nebenwirkungen nach R-FM.

Ein Update dieser Studie bestätigte diese Befunde bei längerer Verlaufsbeobachtung und unterstreicht, dass eine Therapie mit CVP mit einem signifikant höheren Risiko der Lymphomprogression verbunden ist und dass damit auch die Notwendigkeit einer Zweit- und Dritttherapie deutlich erhöht ist [214].

CVP kann daher nur bei Patienten mit behandlungsbedürftigem follikulärem Lymphom mit Kontraindikationen gegen eine intensivere Therapie empfohlen werden.

Zur Antikörper Monotherapie siehe Empfehlung [7.7](#).

7.2.5. „Chemotherapie-freie“ Behandlungskonzepte

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>In der Primärtherapie behandlungspflichtiger Patienten kann eine Monotherapie mit Rituximab bei Patienten mit eingeschränkter Behandlungsfähigkeit eingesetzt werden.</p> <p>Andere so genannte „Chemotherapie-freie“ Behandlungskonzepte sollen ausschließlich im Rahmen klinischer Studien zum Einsatz kommen.</p> <p><i>CAVE: Off-label use Rituximab-Monotherapie</i></p>
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit eingeschränkter Behandlungsfähigkeit haben mehrere Studien die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Rituximab in der Primärtherapie gezeigt [192, 215-218]. Eine derartige Therapie kann daher auch außerhalb klinischer Studien bei derartigen Patienten eingesetzt werden.

Neuere sogenannte „Chemotherapie-freie“ Behandlungskonzepte zielen darauf ab, die konventionelle Chemotherapie wie beispielsweise CHOP, CVP oder Bendamustin durch neuere Substanzen zu ersetzen und bei vergleichbar hoher anti-Lymphom-Effektivität die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen zu senken. Am besten untersucht ist bisher die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab, die im Rahmen von Phase II Studien eine hohe Remissionsrate bei günstigem Nebenwirkungsprofil zeigte [219, 220]. In der RELEVANCE Studie wurde dieses sog. R2 Schema prospektiv randomisiert mit Standard-Immunchemotherapien verglichen. Dabei zeigten sich keine Unterschiede in den Remissionsraten oder dem progressionsfreien Überleben. Das Nebenwirkungsspektrum war allerdings unterschiedlich mit einer höheren Rate von Neutropenien und neutropenem Fieber unter Rituximab-Chemotherapie und häufigeren schweren kutanen Reaktionen unter der Rituximab-Lenalidomid Kombination [221].

Aufgrund der zunehmenden Einblicke in die Biologie und Pathogenese follikulärer Lymphome haben sich darüber hinaus zahlreiche Möglichkeiten der therapeutischen Beeinflussung pathologischer Signalübertragungswege eröffnet. Dazu zählen u.a. Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor Signalwegs wie Inhibitoren der Bruton Tyrosin Kinase oder der Phosphatidyl Inositol 3 Kinase aber auch Hemmer der Apoptose sowie neue Antikörper, die gegen Antigene wie CD37 und CD30 gerichtet sind. Zu diesen Substanzen laufen zahlreiche klinische Phase I und II und z.T. bereits Phase III Studien. Eine abschließende Bewertung der Ergebnisse ist aktuell jedoch nicht möglich, so dass auch diese Ansätze derzeit ausschließlich in klinischen Studien verfolgt werden sollen.

8. Systemische Postinduktions-Therapien in der Erstlinientherapie

Leitung: Martin Dreyling

Ko-Leitung: Thomas Pfluger

Kai Hübel, Christoph F. Dietrich, Christian Buske, Peter Dreger, Wolfgang Hiddemann, Andreas Buck, Dirk Hellwig

Beim folliculären Lymphom in fortgeschrittenen Stadien können mit den aktuellen Therapiestrategien langanhaltende Remissionen erzielt werden, jedoch besteht prinzipiell ein nicht kurativer Ansatz. Verschiedene systemische Postinduktions-Strategien können das progressionsfreie Überleben verlängern, jedoch ist dabei der individuelle Patienten-Benefit unter Berücksichtigung der erwarteten Nebenwirkungen zu beachten.

8.1. Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung

8.1.1. Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung nach Immunchemotherapie

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Ansprechen auf eine kombinierte Immunchemotherapie soll eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltung über 2 Jahre in der Erstlinientherapie angeboten werden.
GRADE	Vidal 2017 [222]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer großen, europäischen Studie (n=1217) ist der Vorteil einer Rituximab-Erhaltung über 2 Jahre im Progressions-freien Überleben gegenüber einer Nachbeobachtung auch nach 10 Jahren deutlich (PFS: HR 0,61 (95 % CI: 0,44-0,68); p < 0,0001), jedoch bleibt das Gesamtüberleben unverändert (OS: HR=1,04 (95 % CI 0,77-1,40); p=0,795) [223, 224] Diese Daten wurden kürzlich durch eine zweite randomisierte Studie ([225], n=206; PFS: HR 0,39; p=0,0064; OS: p=0,95) sowie in einer systematischen Metaanalyse bestätigt ([222]: n=2315; PFS: HR 0,57 (95 % CI 0,51-0,64); p<0,0001; OS: HR 0,92 (95 % CI 0,70-1,20)). Auch nach einer Bendamustin-haltigen Induktion ist dieser Vorteil im Studien-zu-Studien-Vergleich zu beobachten ([226]; n=734; PFS: HR 0,68 (95 % CI 0,47 - 0,87); p = 0,0074; OS 1,01 (95 % CI 0,69 - 1,50); p = 0,9456). Eine längere Erhaltungstherapie ist nur in der Minderheit der Patienten durchführbar [226]. Auf der anderen Seite ist in keiner der Erstlinienstudien ein verbessertes Gesamtüberleben beobachtet worden, so dass die verbesserten PFS-Raten gegen die etwas erhöhten Nebenwirkungen

abzuwägen ist. Dabei steht Grad 3/4 Neutropenien (4 % vs. 1 %) und Infektionen (4 % vs. 1 %) im Vordergrund [223].

Eine s.c. anstelle der i.v. Gabe von Rituximab führt in der Kombination mit einer Chemotherapie-Induktion und Antikörper-Erhaltung zu einem vergleichbaren progressionsfreien Überleben ([227], n=410; ORR 84,4 % (95 % CI 78,7-89,1) vs. 84,9 % (95 % CI 79,2-89,5)). Aufgrund der höheren Patientenzufriedenheit und aus Praktikabilitätsgründen ist die s.c. Gabe daher speziell für die Antikörper-Erhaltung zu diskutieren.

In einer randomisierten Studie wurde darüber hinaus ein Biosimilar in der Kombination mit einer Chemotherapie-Induktion und Antikörper-Erhaltung mit dem Rituximab-Originalpräparat verglichen ([206], n=857). Beide Antikörper erzielten vergleichbare Ansprechraten (87 % vs. 88 %, Differenz -0,40 % [95 % CI -5,94 to 5,14]), vollständig publizierte Daten zum progressionsfreien Überleben liegen allerdings noch nicht vor. Insgesamt kann aber von einer vergleichbaren Wirksamkeit ausgegangen werden.

Präklinische Daten weisen auf eine höhere Wirksamkeit eines Drittgenerations-anti-CD20-Antikörpers hin. In einer großen randomisierten Studie (n=1202) führte Obinutuzumab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Induktionen gefolgt von einer zweijährigen Antikörper-Erhaltung im Vergleich zu Rituximab zu einem signifikant verlängertem progressionsfreien Überleben (HR 0,66 (95 % CI 0,51 - 0,85; p=0,001) [203]. Bei bisher vergleichbarem Gesamtüberleben (HR 0,75 (95 % CI 0,49 - 1,17), p=0,21) wird die Rate früher Progressionen innerhalb von 24 Monaten, die mit einem inferioren Gesamtüberleben assoziiert sind, durch Obinutuzumab gegenüber einer Rituximab-haltigen Induktion und Rituximab-Erhaltung signifikant verringert (12,53 % vs. 18,94 %) [205, 228]. Zusammenfassend weisen auch diese klinischen Daten auf eine höhere Wirksamkeit von Obinutuzumab hin, so dass dieser Antikörper in Induktion und Erhaltung erwogen werden sollte.

8.1.2. Antiinfektiöse Prophylaxe unter anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie

8.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Nach einer Bendamustin-haltigen Induktion sollte eine anti-infektive Prophylaxe bei infektionsgefährdeten Patienten erwogen werden.</p> <p><i>Siehe auch Kapitel 13.1.1</i></p>
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Rituximab-Erhaltung nach einer kombinierten Immunchemotherapie weist im Vergleich zu alfa Interferon eine deutlich bessere Verträglichkeit auf, im Vordergrund steht eine erhöhte Infektionsrate (Mortalität: 2,2 % vs. 1,2 %) [222, 224].

Nach einer Bendamustin-haltigen, jedoch nicht nach anderen Induktionstherapien (CHOP, CVP), sind anhaltende Leukozytopenien und

CD4⁺-T-Lymphozytopenien während der Antikörper-Erhaltung zu beobachten [212, 226]. Gleichzeitig wurde im nichtrandomisierten Vergleich eine Übersterblichkeit in den

Bendamustin-Armen (4,4 %-5,6 % vs. 1,6 %-2,0 %) nachgewiesen, so dass eine infektiöse Genese dieser Todesfälle wahrscheinlich ist [203].

Aufgrund dieser Daten sollte eine antiinfektiöse Prophylaxe (Cotrimoxazol) für die Dauer der Antikörper-Erhaltung durchgeführt werden, eine antivirale Medikation kann bei infektionsgefährdeten Patienten erwogen werden. In diesem Zusammenhang wird die Bestimmung der CD4⁺-T-Zellen nach Abschluss der Bendamustin-Induktion empfohlen.

8.1.3. Verkürzte Rituximab-Erhaltung

8.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie kann eine auf 4 Gaben beschränkte Rituximab-Erhaltung erwogen werden. <i>CAVE: Off-label use Rituximab-Monotherapie und hiernach Erhaltungstherapie</i>
GRADE	Taverna 2016 [217]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Nach einer Rituximab Monotherapie-Induktion (*CAVE: Off-label use*) führt eine verkürzte Rituximab-Erhaltung (8 Monate) gegenüber keiner weiteren Therapie zu einem verlängerten ereignisfreien Überleben (n=202; medianes EFS 24 vs. 13 Monate; p<0,001) [192]. Daher kann bei Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie (*CAVE: Off-label use*) eine verkürzte Rituximab-Erhaltung (4 Gaben) erwogen werden.

Eine längere Erhaltungstherapie bis zu 5 Jahren führt dagegen bei guter Verträglichkeit nur zu einem nicht signifikant verbesserten ereignisfreien Überleben (n=270; 5,3 Jahre (95 % CI 3,5-N/A) vs. 3,4 Jahre (95 % CI 2,1-5,3); p=0,14) bei unverändertem Gesamtüberleben [217] und wird nicht empfohlen.

In „watch and wait“-Patienten führt eine längere Antikörper-Erhaltung gegenüber einer alleinigen Rituximab-Induktion zu einer verlängerten Zeit bis zur erneuten Therapie (n=379; HR 0,75 (95 % CI 0,42-1,34); p=0,33), bei jedoch unverändertem Gesamt-Überleben (p=0,82) [193]. Auf der anderen Seite zeigte sich im progressions-freien Überleben (n=289; 4,3 vs. 3,9 Jahre; p=0,54) kein Vorteil gegenüber einer erneuten Rituximab-Induktion im Rezidiv [216]. Eine endgültige Bewertung der Daten ist erst nach längerer Nachbeobachtung möglich, im Kontext einer Rituximab-Induktions-Monotherapie unterstützen diese Daten aber nicht den Einsatz einer längeren Erhaltungstherapie.

8.2. Alfa-Interferon

8.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten, bei denen eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie nicht in Frage kommt, kann eine Interferon Erhaltung gegeben werden.
GRADE	Baldo 2010 [229], Rohatiner 2005 [230]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊖⊖⊖ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Interferon-Erhaltung beruht auf dem präklinisch gut belegten immunmodulierenden Effekt des alfa-Interferons, die jedoch bei einer kontinuierlichen Gabe (in der Erhaltung) häufig mit chronischen Nebenwirkungen verbunden ist (Grippe-Symptomatik, Fatigue, Depression).

In einer Metaanalyse von 10 Studien aus der Prä-Rituximab-Ära (n=1922; 4 Studien in der Erhaltung) führt die zusätzliche Gabe einer Interferon-Erhaltung zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben (Differenz im PFS nach 10 Jahren 10 % (95 % CI 6-13 %); $2p < 0,000001$), aber nicht des Gesamtüberlebens ($2p = 0,20$) [230]. Diese Daten wurden in einer systematischen Metaanalyse von 8 randomisierten Studien (n=1563) bestätigt (PFS: HR 0,74 (95 % CI 0,61-0,91)) [229].

Lediglich wenn Patienten nicht für eine Antikörper-Erhaltung oder Radioimmuntherapie geeignet sind, kann dieser Ansatz erwogen werden.

8.3. Radioimmuntherapie

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Radioimmuntherapie kann nach einer Chemotherapie-haltigen Induktion erwogen werden.
Grade	Morschhauser 2013 [231]
⊕⊕⊖⊖ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Nach einer alleinigen Chemotherapie-Induktion führt die Radioimmuntherapie-Konsolidierung mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan gegenüber keiner weiteren Therapie in Remission zu einem verbesserten progressionsfreien Überleben (n=409; PFS nach 8 Jahren 41 % vs. 22 %; $p < 0,001$) bei vergleichbarem Gesamtüberleben [231]. Die mediane Zeit bis zur nächsten Therapie lag bei 8,1 Jahren nach Radioimmuntherapie gegenüber 3,0 Jahren bei alleiniger Nachbeobachtung ($p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse weisen vor allem die PR-Patienten einen höheren Vorteil auf (HR 0,37 (95 % CI 0,27–0,52)). Die kleine Subgruppe, die im Rahmen dieser Studie eine Immunchemotherapie erhielt (n=59), zeigt eine ähnliche Tendenz, jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Im Vergleich zu einer kombinierten Immunchemotherapie (R-CHOP) ohne Antikörper-Erhaltung führt eine Radioimmuntherapie-Konsolidierung mit I-131-Tositumomab nach einer alleinigen Chemotherapie (CHOP) zu einem signifikant verbesserten progressionsfreien Überleben nach 10 Jahren (56 % v 42 %; $p = 0,01$), jedoch ist das Gesamtüberleben (75 % v 81 %; $p = 0,13$), am ehesten aufgrund eines Trends zu häufigeren sekundärer Neoplasien (4,9 % vs 1,8 %; $p = 0,058$), vergleichbar [232].

Im direktem Vergleich führte eine 2-jährige Rituximab-Erhaltung gegenüber einer Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan zu einem längeren progressionsfreien Überleben (HR=0,517 (95 % CI: 0,269-0,996); $p=0,044$) bei allerdings vergleichbarem Gesamtüberleben [233].

Zusammenfassend sollte aufgrund der randomisierten Studie eine 2-jährige Rituximab-Erhaltung bevorzugt werden. Sollte dieser Ansatz jedoch nicht möglich sein, kann nach einer Chemotherapie-haltigen Induktion eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan erwogen werden.

8.4. Vakzinierungsstrategien

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Anti-Idiotyp-Vakzinierung nach einer Chemotherapie-Induktion soll außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden.
GRADE	Freedman 2009 [234], Levy 2014 [235]
Nicht berichtet	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ very low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Mit dem spezifischen B-Zell-Rezeptor der monoklonalen Lymphomzelle steht eine hochselektive Zielstruktur für einen immunologischen Therapieansatz zur Verfügung.

In drei amerikanischen Studien führte jedoch eine solche aktive Anti-Idiotyp Vakzinierung gegenüber einer Placebo-Impfung nach einer Chemotherapie-Induktion zu keiner signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ([234]: n=349; HR 1,384 (95 % CI 1,053-1,819), p=0,019; [235]: n=287; HR 0,98 (95 % CI 0,72-1,33); p= 0,89; [236]: n=234; HR 0,81 (95 % CI, 0,56-1,16; p = 0,256).

Daher soll eine Vakzinierungsstrategie nach einer Chemotherapie-Induktion außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden.

8.5. Autologe Stammzell-Transplantation

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Ansprechen auf eine anti-CD20-Antikörper/Chemotherapie Induktion soll in der Primärtherapie eine autologe Stammzell-Transplantation außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.
GRADE	Schaaf 2012 [237]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

In 3 randomisierten Studien sowie einer systematischen Metaanalyse ([237]: n=1093, PFS: HR 0,42 (95 % CI 0,33-0,54), p<0,00001; OS: HR 0,97 (95 % CI 0,76-1,24), p=0,81) führte die autologe Stammzelltransplantation in Chemotherapie-sensitiven Fällen zum Teil zu einem verbesserten progressionsfreien, aufgrund der Tendenz zu einer etwas erhöhten Spättoxizität (sekundäre Malignome RR 2,87 (95 % CI 0,7-11,75), p=0,14) jedoch nicht zu einem verlängerten Gesamtüberleben ([238]: n=307, PFS nach 5 Jahren 64,7 % vs. 33,3 %, p<0,0001; [239]: n=401, medianes EFS 40 Monate (95 % CI 31-64) vs. 33 Monate (95 % CI 29-40), p=0,11, OS nach 7 Jahren: 76 % (95 % CI 69 %-82 %) vs. 71 % (95 % CI, 65 %-71 %), p=0,53; [240]: n=172, EFS nach 9 Jahren: 56 % (95 % CI 45 %-67 %) vs. 39 % (28 %-50 %), p=0,03; OS 76 % (95 % CI 67 %-85 %) vs. 80 % (72 %-89 %), p=0,55).

In einer weiteren italienischen Studie sind auch im Vergleich mit einer sequentiellen Rituximab-haltigen Induktion vergleichbare Ergebnisse beobachtet worden ([126]: n=136, EFS nach 4 Jahren 85 % vs. 62 %; p<0,001, OS nach 4 Jahren 81 % vs. 80 %, p=0,96).

Im Studien-zu-Studien-Vergleich weist eine Rituximab-Erhaltung eine ähnlich langanhaltende Wirksamkeit ohne die damit verbundene Toxizität auf.

Daher sollte bei Ansprechen auf eine Chemotherapie-haltige Induktion eine besser verträgliche Antikörper-Erhaltung in der Primärtherapie erwogen werden. Eine

autologe Stammzell-Transplantation soll in diesen Fällen außerhalb von Studien nicht erfolgen.

9. Spezielle Subgruppen

Leitung: *Christian Buske*

Ko-Leitung: *Heinz Schmidberger*

Wolfram Klapper, Valentin Goede, Klaus Herfarth, Andreas Viardot, Martin Dreyling, Oliver Weigert, Christian Scholz

9.1. Pathologische Begutachtung

9.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnose der speziellen Subgruppen des folliculären Lymphoms sollte durch einen hämatopathologisch erfahrenen Pathologen gestellt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Diagnostik des folliculären Lymphoms in seinen in der WHO angegebenen Erscheinungsformen, seine Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten und die Benennung von Subtypen nach der WHO-Klassifikation setzt Erfahrung mit diesen Tumortypen und dem nosologischen Umfeld voraus. Daher sollte die Diagnose der speziellen Subgruppen des folliculären Lymphoms durch einen hämatopathologisch erfahrenen Pathologen gestellt werden. Siehe auch Kapitel [4.2](#).

9.2. In Situ folliculäre Neoplasie

Martin Dreyling

9.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die In situ folliculäre Neoplasie soll nach Ausschluss einer systemischen Erkrankung nicht behandelt und nur routinemäßig nachbeobachtet werden.
	Starker Konsens

9.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnostik zum Ausschluss einer systemischen Erkrankung soll entsprechend der Diagnostik zur initialen Stadieneinteilung erfolgen. <i>Siehe Kapitel 4.3</i>
	Starker Konsens

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischer Präsentation eines manifesten Lymphoms mit histologischem Nachweis einer nur partiellen Lymphknoten Infiltration durch eine folliculäre Neoplasie soll wie bei einem typischen folliculären Lymphom vorgegangen werden.
	Starker Konsens

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei histologischen Grenzbefunden sollte eine erneute diagnostische Biopsie einer anderen Region angestrebt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die In Situ folliculäre Neoplasie ist häufig ein Zufallsbefund. Sie ist durch eine nur partielle Infiltration des Lymphknotens gekennzeichnet, die auf das Keimzentrum beschränkt ist [47]. Es liegen nur retrospektive kleine Patientenserien über diese seltene Subgruppe vor [241] Klinisch weist die Krankheit einen ausgesprochen indolenten Verlauf auf, nur ca 5 % der Fälle gehen in eine klinisch manifeste Lymphomkrankung über. Häufig werden stabile Verläufe bzw. Spontanremissionen beobachtet, so dass bei Ausschluss einer systemischen Erkrankung die Patienten nicht behandelt werden sollen und auch keiner Nachsorge bedürfen. Die Diagnostik zum Ausschluss einer systemischen Erkrankung soll entsprechend der Diagnostik zur initialen Stadieneinteilung (siehe Kapitel [4.3](#)) erfolgen.

Davon abzugrenzen sind die wenigen Fälle, bei denen klinisch eindeutig die Präsentation eines manifesten Lymphoms vorliegt, in der Biopsie aber nur eine partielle LK-Infiltration nachgewiesen wird [242] Hier sind die allgemeinen therapeutischen Richtlinien für folliculäre Lymphome zu beachten; bei Grenzbefunden sollte eine erneute diagnostische Biopsie einer anderen Region diskutiert werden.

9.3. Follikuläre Lymphome Grad 3A

Christian Buske, Wolfram Klapper

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Therapie des follikulären Lymphom Grad 3A im lokalisierten wie im fortgeschrittenen Stadium soll den Empfehlungen für das follikuläre Lymphom Grad 1 und Grad 2 entsprechen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Diagnose des follikulären Lymphoms erfolgt histologisch und wird in der aktuellen WHO Klassifikation entsprechend der Anzahl der Zentroblasten in vier Subgruppen eingeteilt: dem follikulären Lymphom Grad 1, dem follikulären Lymphom Grad 2 und dem follikulären Lymphom Grad 3A und Grad 3B [47]. follikuläre Lymphome Grad 1 und 2 werden meistens nicht mehr unterschieden [47]. Die Häufigkeit des follikulären Lymphoms Grad 3A wird in der Literatur unterschiedlich angegeben (zwischen 10 und 40 % aller follikulären Lymphome), was auf eine hohe Untersuchervariabilität schließen lässt [243]. Da insbesondere die Abgrenzung des follikulären Lymphoms 3A von follikulärem Lymphom 3B einer hohen Beobachtervariabilität unterliegt [49], sollte die histopathologische Diagnose durch einen hämatopathologisch erfahrenen Pathologen erfolgen (siehe auch Kapitel [4.2](#)). Selbst unter spezialisierten Pathologen liegt die Rate einer übereinstimmenden Diagnose bei unter 50 % [243].

Zur Effektivität der Therapie existieren keine prospektiven Daten. Retrospektive Datensätze weisen auf einen möglicherweise besseren klinischen Verlauf der follikulären Lymphome Grad 3A Fälle im Vergleich zu Grad 1/2 follikulären Lymphome nach Rituximab/Chemotherapie hin [243], während andere retrospektive Berichte einen ähnlichen Verlauf beschreiben [244].

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen soll das follikuläre Lymphom Grad 3A analog dem follikulären Lymphom Grad 1/2 behandelt werden. Für das lokalisierte Stadium siehe Kapitel [6](#), für das fortgeschrittene siehe Kapitel [7](#). Im Falle eines Rezidivs gelten die Empfehlungen des Kapitels [10](#) und [11](#).

9.4. Follikuläre Lymphome Grad 3B

Christian Scholz, Andreas Viardot

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem follikulären Lymphom Grad 3B sollen wie de novo diffuse groß-zellige B Zell Lymphome (DLBCL) behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Ungefähr 5 % aller Patienten mit einem follikulären Lymphom haben ein follikuläres Lymphom Grad 3B [245, 246]. Diese Patienten sollen wie Patienten mit einem de novo DLBCL behandelt werden. Unterstützt wird diese Vorgehensweise durch retrospektive Analysen aus der Zeit vor dem regelhaften Einsatz von Rituximab. So hatten Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3B, die als Erstlinientherapie ein Anthrazyklin erhielten, in einer kleinen retrospektiven Analyse ein signifikant längeres Überleben als Patienten, bei denen kein Anthrazyklin eingesetzt worden war [246]. In einer post-hoc Analyse mehrerer Studien zeigten die wenigen untersuchten Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 3B nach einer Therapie mit R-CHOP ein 5 Jahres progressionsfreies Überleben von ca. 70 %, bei allerdings sehr kleiner Fallzahl in dieser Studie [243].

9.5. Primär extranodale follikuläre Lymphome

Christian Buske, Wolfram Klapper, Klaus Herfarth

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Therapie des primär extranodalen follikulären Lymphoms sollte je nach Ausbreitung interdisziplinär festgelegt werden.
	Starker Konsens

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim lokalisierten primär extranodalen follikulären Lymphom sollte eine Strahlentherapie durchgeführt werden. <i>Eigene Empfehlungen für besondere extranodale Subgruppen (primär intestinale, primär kutane follikuläre Lymphome) in diesem Kapitel beachten</i>
	Starker Konsens

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei dem multiplen Befall eines Organs (z.B. Lunge) oder im Falle einer für die Strahlentherapie in klassischer Dosierung ungünstigen Lokalisation, kann eine systemische Therapie bei Therapiebedürftigkeit durchgeführt werden.
	Konsens

9.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei disseminiertem Befall sollte eine Therapie entsprechend des fortgeschrittenen folliculären Lymphoms durchgeführt werden. <i>Siehe Kapitel 7.</i>
	Starker Konsens

9.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem lokalisierten extranodalen Befall kann , insbesondere bei Befall von strahlentherapeutischen Risikoorganen (z.B. Konjunktiven, Tränendrüse, Parotis) die Durchführung einer low-dose Radiotherapie mit 2 x 2 Gy evaluiert werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Das extranodale folliculäre Lymphom ist eine Variante des folliculären Lymphoms, die keine eigene Entität in der WHO Klassifikation darstellt [47]. Die Erkrankung beschränkt sich auf extranodales Gewebe ohne Befall von Lymphknotengewebe. Davon abzugrenzen sind nodale folliculäre Lymphome mit sekundärem Extranodalbefall. Grundsätzlich kann jedes extranodale Gewebe befallen sein [247-250].

Die Abgrenzung von Marginalzonenlymphom mit extranodalem Befall (MALT Lymphom) ist in extranodalen Geweben von besonderer Bedeutung, weil letzteres in diesen Lokalisationen häufiger ist als das folliculäre Lymphom.

Als klinisch und biologisch besser definiertes extranodales folliculäre Lymphom gelten das primär kutane Follikelzentrumslymphom [251] (siehe S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf), und das folliculäre Lymphom vom duodenalen Typ. Letzteres wird in der aktuellen WHO-Klassifikation als Sonderform herausgestellt, die auf die duodenale Mukosa beschränkt ist [47]. Dieses Lymphom weist kaum Tendenz zur Dissemination und Transformation auf.

Das testikuläre folliculäre Lymphom ist in Erwachsenen äußerst selten.

Die Diagnostik erfolgt wie beim nodalen Lymphom mit dem Ziel weitere Lymphommanifestationen auszuschließen und einen primär lokalisierten Befall von einem disseminierten Befall abzugrenzen (siehe Kapitel 4.3). Bei Befall des

Gastrointestinaltraktes gelten die diagnostischen Empfehlungen wie beim intestinalen follikulären Lymphom (siehe Kapitel [9.6](#)).

Die Therapie richtet sich zunächst danach, ob ein lokalisierter oder disseminierter Befall vorliegt: beim lokalisierten Befall ist die Strahlentherapie eine hocheffektive Therapieoption. Bei multiplem Befall eines Organs (z.B. Lunge) oder im Falle einer für die Strahlentherapie in klassischer Dosierung ungünstigen Lokalisation, ist eine systemische Therapie zu empfehlen (z.B. Rituximab Monotherapie). Bei einem lokalisierten extranodalen Befall kann insbesondere bei Befall von strahlentherapeutischen Risikoorganen (z.B. Konjunktiven, Tränendrüse, Parotis) aber auch eine low-dose Radiotherapie mit 2 x 2 Gy in Erwägung gezogen werden. Zwei retrospektive Auswertungen bestätigen für den Orbitabefall die hohe Effektivität bei geringem Nebenwirkungsprofil ohne dass im Falle eines lokalen Therapieversagens eine Wiederholung der LDRT oder eine höhere Dosierung nicht mehr möglich wäre [252-254] (siehe Kapitel [6](#)). Bei disseminiertem Befall gelten die Empfehlungen zur Behandlung des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms (siehe Kapitel [7](#)).

9.6. Primär intestinale follikuläre Lymphome

Oliver Weigert

9.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim primär intestinalen follikulären Lymphom oder duodenal-type follikulären Lymphom (DTFL) sollen eine Lymphknotenbeteiligung und eine sekundäre Infiltration des Gastrointestinaltrakts durch ein typisches follikuläres Lymphom ausgeschlossen werden.
	Starker Konsens
9.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit DTFL sollten bei asymptomatischem Verlauf beobachtet werden.
	Starker Konsens
9.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Lymphom-bedingten Symptomen sollte eine Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper (mit oder ohne begleitende Chemotherapie) oder ggf. eine lokalisierte Bestrahlung durchgeführt werden. <i>CAVE: Off-label use Anti-CD20-Antikörper-Monotherapie</i>
	Konsens

9.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Falle einer Strahlentherapie sollte zur Reduktion der Kurz- und Langzeit-Toxizität nicht das gesamte Abdomen ("abdominelles Bad") bestrahlt werden.
	Starker Konsens

9.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Hinweis auf Lymphknotenbeteiligung oder systemischen Befall soll die Behandlung entsprechend der Therapie-Empfehlungen zum typischen follikulären Lymphom erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Das primär intestinale follikuläre Lymphom ist eine seltene und atypische Variante des follikulären Lymphoms [245]. Definitionsgemäß beschränkt sich die Erkrankung auf den Intestinaltrakt ohne Beteiligung der Lymphknoten. Häufig ist das Duodenum betroffen. Die Erkrankung kann uni- oder multifokal auftreten, mit granulären Läsionen und kleinen Polypen [255]. In der revidierten Fassung der WHO Klassifikation wird die Variante als duodenal-type follikuläres Lymphom (DTFL) bezeichnet [47].

Die Diagnose wird meist zufällig im Rahmen einer Endoskopie gestellt. In der histopathologischen Routinediagnostik ist das DTFL anhand von Morphologie und Immunphänotyp nicht vom typischen follikulären Lymphom zu unterscheiden. Klinisch und molekular bestehen Ähnlichkeiten zur in Situ follikulären Neoplasie (Kapitel 9.2.) und zum MALT Lymphom [47]. Zur Diagnose eines DTFL soll eine Lymphknotenbeteiligung und eine sekundäre Infiltration des Gastrointestinaltrakts durch ein typisches follikuläres Lymphom ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 4.3.). PET/CT Untersuchungen sind häufig negativ [256]. Der FLIPI hat keinen klinischen Stellenwert [257].

Das DTFL zeigt einen ausgesprochen indolenten klinischen Verlauf, insbesondere bei duodenaler Lokalisation. Es liegen keine prospektiven Studien zur Therapie vor. In der bislang größten retrospektiven Analyse (n=63) wurden Spontanremissionen in bis zu 30 % der Fälle beobachtet [257], so dass den meisten Patienten eine „watch and wait“-Strategie empfohlen werden kann. Bei Lymphom-assoziierten Symptomen kann eine lokale oder systemische Therapie durchgeführt werden. Mögliche Optionen sind die lokale Strahlentherapie (mit oder ohne begleitende anti-CD20-Antikörpertherapie) und eine anti-D20-Antikörpertherapie (mit oder ohne begleitende Chemotherapie) (vgl. auch Therapieempfehlungen zum typischen follikulären Lymphom in Kapitel 6. und 7.). Im Falle einer Strahlentherapie sollte zur Reduktion der Kurz- und Langzeit-Toxizität nicht das gesamte Abdomen bestrahlt werden [256]. Bislang hat keine Therapieempfehlung einen eindeutigen Vorteil gezeigt. Die Ansprechraten und Therapieergebnisse sind jeweils exzellent. Daten zur Erhaltungstherapie liegen nicht vor. Vereinzelt kommt es im Verlauf zu einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung, in Ausnahmefällen auch zu Lymphknotenbefall und systemischen Manifestationen [256-260]. Bei Hinweis auf Lymphknotenbeteiligung oder systemischen Befall soll die Behandlung entsprechend der Therapie-Empfehlungen zum typischen follikulären Lymphom erfolgen (vgl. auch Therapieempfehlungen zum typischen follikulären Lymphom in Kapitel 6. und 7.).

9.7. Primär kutane folliculäre Lymphome

Andreas Viardot

9.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Verdacht auf ein kutanes folliculäres Lymphom soll die in Kapitel 4.3. beschriebene Diagnostik erfolgen, um ein systemisches folliculäres Lymphom mit Hautbefall auszuschließen.
	Starker Konsens

9.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einem unilokulären Befall eines kutanen folliculären Lymphoms sollte entweder eine Lokaltherapie (Exzision, Bestrahlung) oder bei Beschwerdefreiheit ein abwartendes Verhalten verfolgt werden.
	Starker Konsens

9.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven oder multilokulärem Befall sollten erneut lokale Therapien (Exzision und / oder Strahlentherapie), abwartendes Verhalten bei Symptombefreiheit oder eine milde Systemtherapie (z.B: Rituximab-Monotherapie) angeboten werden. <i>CAVE: Off-label use Rituximab-Monotherapie</i>
	Starker Konsens

9.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nur in Fällen, in denen eine alleinige Rituximab-Therapie nicht anspricht und ausgeprägte Symptome vorliegen, sollte eine Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Kutane folliculäre Lymphome sind in der WHO-Klassifikation von 2017 unter der Diagnose „primary cutaneous follicle center lymphoma“ zusammengefasst [47]. Hier handelt es sich um Hautläsionen, die in 85 % der Fälle isoliert mit typischer Prädilektionsstelle an Kopf und Stirn auftreten. Morphologisch sind sie sehr heterogen (folliculäre oder diffuse Infiltration), in der Immunhistochemie fehlt häufig die für nodale Lymphome charakteristische BCL2- und CD10 Expression; eine t(14;18) Translokation lässt sich ebenfalls meist nicht nachweisen [47, 261].

Kutane follikuläre Lymphome haben eine exzellente Prognose, das krankheitsspezifische Überleben liegt nach 5 Jahren über 95 % [262, 263]. Lokalisierte Lymphome lassen sich durch Exzision behandeln. Wenn dies nicht möglich ist, wird durch eine Strahlentherapie eine komplette Remission in 99 % der Fälle erreicht [264]. Allerdings ist das Risiko für einen Rückfall hoch und wird zwischen 22 % [261] und 47 % [264] angegeben. Auch diese Rezidive sind in der Regel auf die Haut begrenzt.

Wenn von Anfang an multiple Läsionen vorhanden sind, oder es zu häufigen Rückfällen kommt, so dass eine alleinige lokale Therapie nicht mehr sinnvoll erscheint, kann eine Monotherapie mit Rituximab 375mg/m² 4x in wöchentlichen Abständen versucht werden. In kleinen Fallserien [265] zeigt sich eine hohe Responderate (100 %) aber häufige Rückfälle (81 %, Zeit bis zum Rückfall ca. 25 Monate). Nur in Fällen, in denen eine alleinige Rituximab-Therapie nicht anspricht und ausgeprägte Symptome vorliegen, ist eine Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie sinnvoll (siehe S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016) [251].

9.8. Follikuläres Lymphom - pädiatrischer Typ

Martin Dreyling

9.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim pädiatrischen Typ des follikulären Lymphoms sollte nach Ausschluss einer systemischen Erkrankung nur eine zurückhaltende Therapie (Resektion, Radiatio) oder eine abwartende Haltung angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Histologisch weist dieser Subtyp eine eher hohe Zellproliferation und zahlreiche Blasten entsprechend einem Typ Grad 3A auf. Charakteristischerweise zeigen die Fälle keine chromosomale Translokation t(14;18) oder BCL-2 Überexpression [47].

Im Gegensatz dazu ist der klinische Verlauf sehr indolent, häufig liegt ein lokalisiertes Stadium I der Kopf/Hals-Region vor. In den publizierten retrospektiven Patientenserien führt eine abwartende oder lokale Therapie zu langanhaltenden Remissionen [266-268].

9.9. Transformierte folliculäre Lymphome

Andreas Viardot, Christian Scholz

9.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bisher unbehandelte folliculäre Lymphome sollen bei histologischer Transformation in ein aggressives Lymphom wie de novo diffuse großzellige B Zell Lymphome (DLBCL) behandelt werden.</p> <p>Das gilt auch für Patienten, bei denen bei Erstdiagnose des folliculären Lymphoms gleichzeitig ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom diagnostiziert wird (primär transformiertes folliculäres Lymphom bzw. sekundär simultanes DLBCL).</p>
	Starker Konsens
9.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei einer histologischen Transformation, die zeitnah nach Chemoimmuntherapie auftritt, sollte nach erfolgreicher Salvagetherapie eine hochdosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten erfolgen.</p>
	Starker Konsens
9.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Patienten, bei denen bei Diagnose der Transformation auch nicht transformierte Läsionen des folliculären Lymphoms bestanden, und die keiner autologer Stammzelltransplantation zugeführt werden, kann eine Rituximab - Erhaltungstherapie nach der Salvagetherapie durchgeführt werden.</p> <p><i>CAVE: Off-label use Rituximab</i></p>
	Starker Konsens
9.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Transformation eines folliculären Lymphoms nach einer Chemoimmuntherapie sollten Patienten, wenn möglich, in klinischen Studien behandelt werden.</p>
	Starker Konsens

Hintergrund

Von einer histologischen Transformation (HT) eines folliculären Lymphoms spricht man, wenn nach initialer Diagnose eines folliculären Lymphoms zu einem späteren Zeitpunkt, d.h. nach mindestens 6 Monaten, ein aggressives Lymphom diagnostiziert wird. Der genaue Zeitpunkt der Transformation auf klonaler Ebene lässt sich nicht festlegen. Die Rate der HT liegt bei unter 1 bis 3 % pro Jahr [53, 269-272]. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Transformation in ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom (DLBCL). Klinische Hinweise auf eine HT sind ein rasches Lymphknotenwachstum, eine erhöhte Serum-LDH, neu auftretende B-Symptome, neu vorhandene extranodale Manifestationen außer im Knochenmark oder eine Hyperkalzämie [53] (siehe auch Kapitel 4.3.5). Transformierte folliculäre Lymphome haben häufig in der Positronen-Emissionstomographie (PET) eine vergleichsweise hohe SUV (standardized uptake value) [63, 65]. Ein Umstand, der bei Verdacht auf HT bei der Diagnosesicherung helfen kann (siehe Kapitel 4, Empfehlungen 4.18.). Eine PET mit hoher SUV ersetzt jedoch nicht die histologische Sicherung (siehe Kapitel 4., Empfehlungen 4.17.). Es gibt verschiedene Faktoren von denen angenommen wird, dass sie mit einem erhöhten Risiko einer HT vergesellschaftet sind, so beispielsweise ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG>1) und ein Hämoglobinwert unter 12 g/dl [271]. In der multivariaten Analyse einer großen retrospektiven Untersuchung waren ein FLIPI von 2 bzw. von 3 bis 5 mit einem höheren Risiko für eine Transformation verbunden [272]. Gegenwärtig gibt es keine sicheren Hinweise, dass eine vorgezogene Therapie bei Patienten ohne Behandlungsindikation, etwa Patienten mit low tumor burden folliculären Lymphomen, die Rate an HT senkt [193]. Bezüglich eines Einflusses verschiedener Therapieregime auf die HT-Häufigkeit bei Patienten, die eine Therapieindikation haben, wurde bisher zumindest für die Therapie mit R-CHOP im Vergleich zu R-CVP kein Unterschied gezeigt [270-272]. Daten zu einem Vergleich von R-Bendamustin mit R-CHOP liegen derzeit nicht vor. Eine große retrospektive Untersuchung [272] zeigte jedoch in einer multivariaten Analyse eine signifikante Risikoreduktion für das Eintreten einer HAT durch eine Induktionstherapie mit einem Rituximabhaltigen Regime im Vergleich zur Behandlung ohne Rituximab (HR 0,59 [0,42-0,85]) und eine weitere signifikante Risikoreduktion durch eine Rituximab-Erhaltungstherapie (HR 0,33 [0,19-0,56] im Vergleich zur Behandlung ohne Rituximab bzw. HR 0,55 [0,34-0,89] im Vergleich zur Rituximab-haltigen Induktionsbehandlung ohne Rituximab-Erhaltung).

Patienten mit einer Transformation innerhalb der ersten 18 Monate nach Erstdiagnose scheinen eine schlechtere Prognose als Patienten mit späterer HT zu haben [269]. Patienten, die zum Zeitpunkt der HT noch keine Therapie erhalten haben, sind wahrscheinlich mit R-CHOP ausreichend behandelt [269, 270, 273, 274]. Diese Patienten hatten in einer Analyse nach Therapie mit R-CHOP die gleiche Prognose wie Patienten mit einem de novo DLBCL [269]. Ob dies in gleicher Weise für Patienten gilt, die zuvor lediglich eine Rituximab Monotherapie erhalten haben oder nur bestrahlt wurden und außerhalb des Strahlenfeldes transformieren, ist unklar. Patienten, die nach einer Chemoimmuntherapie transformieren, sollten, wenn möglich in klinischen Studien behandelt werden. Außerhalb von Studien sollte, insbesondere bei HT nach Therapie mit einem Anthrazyklinhaltigen Regime, nach erfolgreicher Salvagetherapie eine hochdosierte Chemotherapie (HDT) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bei hierfür geeigneten Patienten zum Einsatz kommen. Für dieses Vorgehen wurde in jüngeren Analysen (in der Rituximab-Zeit) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung ohne HDT und ASZT gezeigt [271, 275, 276]. Allerdings handelt es sich hierbei um Datenbankanalysen mit einem möglichen Selektionsfehler, außerdem sind die Unterschiede zum Teil nur gering [275, 277]. Unklar ist auch welche Salvagetherapie vor HDT und ASZT eingesetzt werden sollte. Insbesondere bei Patienten, die schon eine Behandlung mit R-CHOP für das nicht transformierte folliculäre Lymphom erhalten

haben, sollte das eine Salvagetherapie wie im Rezidiv eines de novo DLBCL sein, also R-DHAP, R-ICE oder R-GDP. Für Patienten, die initial mit R-Bendamustin behandelt wurden, stellt möglicherweise eine Salvagetherapie mit R-CHOP eine Alternative dar. Bei Patienten, bei denen bei Diagnose der Transformation auch nicht transformierte Läsionen des folliculären Lymphoms bestanden und die keiner ASZT zugeführt werden können, kann eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach der Salvagetherapie zur Behandlung der indolenten Anteile durchgeführt werden.

9.10. Stark begleiterkrankte / funktionell eingeschränkte Patienten

Valentin Goede, Christian Buske

9.27.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei funktionell schwerer eingeschränkten Patienten mit Therapiebedarf soll beurteilt werden, ob der reduzierte Allgemeinzustand überwiegend auf die Lymphom- oder auf chronische Begleiterkrankungen zurückzuführen ist.
	Starker Konsens

9.28.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei komorbiditätsbedingt reduziertem Allgemeinzustand sollen neben der Behandlung der Komorbiditäten auch früh einsetzende, palliativ-medizinische und rehabilitative (einschließlich geriatrischer) Maßnahmen angeboten werden.
	Starker Konsens

9.29.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Erhaltungstherapie mit einem anti-CD 20 Antikörper nach Erreichen einer CR/PR nach Induktionstherapie kann bei stark begleiterkrankten / funktionell eingeschränkten Patienten durchgeführt werden. <i>CAVE: Off-label use Obinutuzumab</i>
	Starker Konsens

9.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei reduziertem Allgemeinzustand, relevanten Komorbiditäten und / oder höherem Lebensalter kann eine anti-CD20-Antikörper-Monotherapie eingesetzt werden. <i>CAVE: Off-label use Anti-CD20-Antikörper-Monotherapie</i>
	Starker Konsens

Hintergrund

Zahlreiche Patienten mit follikulärem Lymphom und angezeigter Primärtherapie sind über 70 Jahre alt [278]. Der Anteil von stark begleiterkrankten und/oder funktionell eingeschränkten Patienten ist in dieser Altersgruppe höher als bei jüngeren Patienten.

Schwere Begleiterkrankungen oder Einschränkungen können die Durchführung einer Lymphomtherapie erschweren. Grundsätzlich ist es das Ziel, auch Patienten mit

funktionellen Einschränkungen eine möglichst wirksame Therapie anzubieten. Vor allem Einschränkungen, welche überwiegend durch die Lymphomkrankung statt durch chronische Begleiterkrankungen verursacht werden, sprechen für den Einsatz möglichst wirkungsvoller Lymphomtherapien. Aus chronischer Komorbidität resultierende Einschränkungen oder exazerbierte Begleiterkrankungen können hingegen Anlass dazu sein, eine weniger intensive Primärtherapie einzusetzen, um das Risiko der Therapietoxizität auch unter Inkaufnahme einer Abnahme der Therapieeffektivität zu senken.

Für den funktionell eingeschränkten Patienten mit follikulärem Lymphom gelten die gleichen Grundsätze wie für den fitten Patienten (siehe Kapitel 6 und 7). Die in limitierten Krankheitsstadien zur follikulären Lymphombehandlung regelhaft eingesetzte lokale Radiotherapie zeigt insgesamt ein geringes Wechselwirkungspotential mit Begleiterkrankungen bzw. Einschränkungen. Sie kann auch bei hohem Lebensalter und gleichzeitigem Vorliegen solcher Merkmale meist sicher eingesetzt werden.

Asymptomatische Patienten im fortgeschrittenen Stadium sollen analog zu fitten Patienten nicht behandelt werden („watch and wait“), siehe Kapitel 7. Bei Auftreten von lymphombedingten Symptomen ist eine Therapie indiziert. Bei milden Symptomen und niedriger Tumorlast sollte eine Chemotherapie vermieden werden. Eine Rituximab Monotherapie ist eine valide Therapieoption (als 4-wöchentliche Gabe, 375 mg/m² oder als Induktion gefolgt von einer Erhaltungstherapie [192]). Eine Monotherapie mit Obinutuzumab ist medizinisch ebenfalls sinnvoll, für diese Indikation aber nicht zugelassen.

Bei höherer Tumorlast sind dosisreduziertes Bendamustin/Rituximab (50 oder 70 mg/m² Bendamustin an Tag 1 und 2 eines 28-Tages Zyklus über 4 Zyklen) oder Rituximab/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (R-CVP) weitere Therapieoptionen [209, 210]. Eine anschließende Erhaltungstherapie mit Rituximab insbesondere nach Bendamustin/Rituximab Induktion ist optional und eine mögliche Verlängerung des PFS sollte gegen die zusätzliche Toxizität (Neutropenie, Infektionen) abgewogen werden [203], siehe auch Kapitel 8.1.1. Rituximab ist bei guter Verträglichkeit bei intravenöser Erstgabe ab dem zweiten Zyklus zur subkutanen Gabe zugelassen. Erfahrungen zur Anwendung von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei älteren ko-morbiden Patienten liegen bei der CLL vor. Alternativ zu Rituximab kann daher auch Obinutuzumab zum Einsatz kommen, ist für diese Indikation jedoch nicht zugelassen [279, 280].

Im Rezidiv kann bei langer Remissionsdauer von über 24 Monaten die initiale Therapie wiederholt werden. Bei kürzerer Remissionsdauer sollte ein Wechsel der initialen Therapie erfolgen, z.B. nach initialer R-CVP Therapie auf R-Bendamustin oder nach Rituximab Monotherapie auf R-CVP., Ebenso sollte im Rezidiv insbesondere während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-Therapie bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin. Die Therapiewahl sollte jeweils unter Berücksichtigung der funktionellen Einschränkungen des Patienten erfolgen. Idelalisib ist eine zugelassene orale Therapieoption für Patienten nach zwei vorherigen Therapielinien. Allerdings weist die Substanz zum Teil erhebliche Toxizitäten auf (Diarrhoen, Pneumonien), die die Anwendbarkeit als ambulante Therapie bei älteren Patienten mit Ko-morbiditäten erheblich erschweren und eine obligate anti-bakterielle Prophylaxe und CMV-Monitoring erfordert [281]. Der Hauptmetabolit von Idelalisib ist ein CYP3A4-Substrat. Der gleichzeitige Einsatz anderer Arzneimittel (CYP3A4-Induktoren und CYP3A4/P-gp-Inhibitoren; z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Ketoconazol) bei stark begleiterkrankten Patienten kann sich advers auf die Pharmakokinetik und damit Wirkung bzw. Nebenwirkungen von Idelalisib auswirken.

10. Rezidivdiagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung

Leitung: Michael Herold

Christian Schmidt, Wolfram Klapper, Falko Fend, Peter Möller, Christian Scholz, Andreas Viardot, Christian Görg, Ernst Rummeny, Thomas Pfluger, Andreas Buck, Dirk Hellwig, Manfred Wick, Christoph F. Dietrich, Valentin Goede, Eva Hoster

10.1. Diagnostik des Rezidivs

Christian Schmidt, Michael Herold

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv sollen die bereits bei der initialen Diagnostik beschriebenen Verfahren zur Anwendung kommen. <i>Siehe Kapitel 4.3.</i>
	Starker Konsens

Hintergrund

Follikuläre Lymphome sprechen auf verschiedene Therapiemodalitäten gut an, allerdings kommt es zu regelmäßigen Rezidiven der Erkrankung [282, 283].

Rezidive werden entweder im Rahmen der spezifischen Nachsorgeuntersuchung oder bei Untersuchungen aus anderem Anlass diagnostiziert (siehe dazu Kapitel [12](#)).

10.2. Die histologische Diagnostik

Wolfram Klapper, Falko Fend, Peter Möller

10.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom soll die Manifestation histologisch untersucht werden.
	Starker Konsens

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv mit Therapieindikation sollte eine histologische Untersuchung des betroffenen Gewebes erfolgen.
	Starker Konsens

10.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histologische Diagnostik im Rezidiv soll in Bezug auf Methode, Materialart und Referenzpathologie wie bei der Primärdiagnostik erfolgen. <i>Siehe Kapitel 4.2</i>
	Starker Konsens

Hintergrund

Das Risiko einer Transformation zu einem hochmalignen Lymphom, wie einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, beträgt nach einer Immunchemotherapie etwa 2 % pro Jahr, die Transformationsrate nach 5 Jahren liegt bei 3–5 %, nach 10 Jahren bei 6–9 % [53, 269, 272, 284]. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Rituximab das Transformationsrisiko senkt, insbesondere, wenn es in der Induktions- und in der Erhaltungstherapie gegeben wird [272]. Die Diagnostik im Rezidiv oder beim Progress der Erkrankung dient dazu, die Diagnose zu verifizieren und eine histologische Transformation in ein hochmalignes Lymphom oder eine andere Erkrankung nachzuweisen oder auszuschließen. Auch bei einem Rezidiv ohne klinischen Verdacht auf Transformation sollte eine histologische Diagnostik erfolgen, wenn eine Behandlungsindikation vorliegt [196] (siehe auch Kapitel [4.3.5](#)).

10.3. Anforderung an die Diagnostik

Andreas Viardot, Christian W. Scholz, Christian Görg, Ernst Rummeny, Thomas Pfluger, Andreas Buck, Dirk Hellwig, Manfred Wick, Christoph F. Dietrich, Valentin Goede, Ulrich Dührsen

10.3.1. Zeitpunkt und Diagnostik

10.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf ein Rezidiv sollten die diagnostischen Maßnahmen innerhalb von vier bis sechs Wochen erfolgen.
	Konsens

10.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf ein Rezidiv sollten zur Bestimmung des Ausmaßes des Rezidivs adäquate bildgebende und laborchemische Untersuchungen durchgeführt werden. <i>Siehe Kapitel 4.3.</i>
	Starker Konsens

10.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Diagnostik des Rezidivs sollte eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden, falls sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben.
	Konsens

10.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Einleitung einer systemischen Therapie soll eine Hepatitis B, C und HIV Serologie durchgeführt werden.
	Starker Konsenz

10.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei komorbiden Patienten kann bei fehlender therapeutischer Konsequenz eine reduzierte / keine Stadien-Diagnostik erfolgen.
	Starker Konsens

10.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischen Hinweisen auf eine Transformation und Unsicherheiten bezüglich der Lokalisation der Transformation kann beim follikulären Lymphom zur Festlegung des Biopsieortes eine PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
	Starker Konsens

Hintergrund

Die diagnostischen Maßnahmen, einschließlich bildgebender Untersuchungen und Laboruntersuchungen sollten im Falle eines Rezidivs bzw. einer Erkrankungsprogression analog den Empfehlungen bei der Primärdiagnostik innerhalb von 4 bis 6 Wochen durchgeführt werden (siehe Kapitel [4.3](#) bzw. Kapitel [10.1](#)).

Die Stadienzuordnung im Rezidiv erfolgt analog zur Primärdiagnostik entsprechend der Ann Arbor-Stadieneinteilung, zuletzt aktualisiert in der Lugano-Klassifikation [59] (Kapitel [4.8](#)).

Wichtige Laboruntersuchungen sind vor allem das Blutbild und der LDH-Wert. Weitere Blutwerte (z.B. Leber- und Nierenwerte) sind sinnvoll zur Erfassung von Komorbiditäten. Eine erhöhte LDH sowie ein erhöhtes Calcium, ausgeprägte B-Symptome, rasch wachsende Lymphom-Manifestationen und extranodale Herde sind mögliche

Surrogatparameter für das Vorliegen einer histologischen Transformation in ein aggressives Lymphom [62].

Eine Ermittlung des HIV, HBV und HCV-Infektionsstatus ist vor Einleitung einer erneuten Therapie erforderlich, insbesondere beim geplanten Einsatz von monoklonalen Antikörpern. Eine CT-Untersuchung von Hals, Thorax und Abdomen (ggf. alternativ MRT) ist vor geplanter Therapie sinnvoll, um das Ausmaß des Rezidivs zu bestimmen sowie zur frühzeitigen Erkennung von Komplikationen durch das Lymphom. Klinisch verdächtige Extranodalbefälle oder Organbefälle werden mit geeigneten Methoden (Endoskopie u.ä.) abgeklärt (siehe Kapitel [4.3](#)).

Bei älteren oder komorbiden Patienten kann bei fehlender therapeutischer Konsequenz hierauf verzichtet werden.

Bei klinischem und/oder laborchemischem Verdacht auf eine histologische Transformation (HT) kann eine PET/CT bei der Auswahl des zu entnehmenden Lymphknotens/Materials helfen. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass den metabolisch sehr aktiven Läsionen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein histologisch transformiertes folliculäres Lymphom zugrunde liegt (siehe Kapitel [4.3.5](#)). Der positive prädiktive Wert jedoch war mit 81 % bis 93 % zu niedrig und eine histologische Sicherung bleibt deshalb notwendig [63, 65-68] (siehe Kapitel [10.1](#), Empfehlung [10.2.](#)).

Eine Knochenmarkbiopsie ist im Rahmen der Rezidivdiagnostik fakultativ. Sie ist indiziert insbesondere bei ungeklärter Zytopenie oder vor Durchführung bestimmter Therapieformen (geplante Stammzellapherese vor Hochdosistherapie oder Radioimmuntherapie).

10.4. Prognostische/prädiktive Faktoren

Eva Hoster, Christian Schmidt, Falko Fend

10.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im ersten Rezidiv des folliculären Lymphoms nach Immunchemotherapie sollte die vorausgegangene progressionsfreie Zeit seit Therapiebeginn nach Erstdiagnose zur Abschätzung des möglichen weiteren Krankheitsverlaufs herangezogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

In der Rezidivsituation beim folliculären Lymphom (ohne hochmaligne Transformation) sind keine umfassenden Untersuchungen von Prognosefaktoren durchgeführt worden, die die Heterogenität in Bezug auf den vorausgehenden Krankheitsverlauf, prognostische Faktoren bei Erstdiagnose und mögliche prognostische Faktoren im Rezidiv berücksichtigen. In mehreren aktuellen Studien zeigte sich jedoch, dass nach initialer Immunchemotherapie ein frühes Therapieversagen mit einem deutlich kürzeren Gesamtüberleben verbunden ist. So zeigten die Daten der National LymphoCare Study aus den USA [228], dass die 19 % der mit R-CHOP behandelten Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Erstdiagnose progredient wurden, mit einem medianen Gesamtüberleben von 5 Jahren ab Progress einen deutlich ungünstigeren weiteren Krankheitsverlauf aufwiesen, als diejenigen, die 2 Jahre lang rezidivfrei blieben und eine Wahrscheinlichkeit von 90 % hatten, weitere 5 Jahre zu überleben. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Analyse

zweier prospektiver Kohorten aus den USA und Frankreich für Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Immunchemotherapie progredient wurden [285]. Eine Metaanalyse an 5453 Patienten aus 13 klinischen Studien (FLASH) bestätigte diese Erkenntnisse [286], wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass in diese Analyse auch reine Chemotherapiestudien eingeschlossen wurden. Auch in einer großen Phase III Studie (GALLIUM-Studie) konnte gezeigt werden, dass die Prognose für Patienten, die in den ersten 24 Monaten einen Erkrankungsprogress erleiden (POD24), deutlich schlechter ist [204].

Der Zusammenhang zwischen frühem Progress nach Erstlinientherapie und schlechterer weiterer Prognose kann als Information für Patienten und Behandler dienen. Für eine mögliche Therapiesteuerung sind jedoch bisher auch in der Rezidivsituation weder prognostische noch prädiktive Faktoren belegt.

11. Therapie des Rezidivs

Leitung: Kai Hübel

Ko-Leitung: Michael Herold

Heinz Schmidberger, Georg Heß, Bastian von Tresckow, Christian Schmidt, Andreas Viardot, Klaus Herfarth, Eva Hoster, Oliver Weigert, Georg Maschmeyer, Peter Dreger

Grundsätzlich gilt auch in der Rezidivsituation: Eine Therapieindikation ergibt sich nicht zwangsläufig aus der Tatsache, dass das Lymphom rezidiert ist, sondern folgt den gleichen Regeln wie bei Erstdiagnose, d.h. die Notwendigkeit einer Behandlung ergibt sich primär aus dem klinischen Bild (siehe auch Kapitel [7](#) zur Therapieindikation, Kapitel [10](#) zur Diagnostik des Rezidivs). Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv eines folliculären Lymphoms erfolgt individualisiert. Die Auswahl richtet sich hierbei nach Art der Vortherapie und der Erhaltungstherapie, der Qualität des Ansprechens, der Zeit bis zum Rezidiv und dem Zeitpunkt des Rezidivs, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie dem Patientenwunsch – auch die spezifischen Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieverfahren müssen beachtet werden. In der Regel ist insbesondere auf eine Toxizitätsvermeidung zu achten, wenn ein gutes bis sehr gutes Ansprechen und eine lange Remission zu verzeichnen war. Für diese Patienten steht die Wiederholungstherapie mit Antikörpern und/oder Chemotherapie im Vordergrund.

Wenn es jedoch zu einem fehlenden Ansprechen oder einem raschen Therapieversagen kommt und Transplantationsverfahren nicht zur Verfügung stehen, erhalten innovative und neuere Therapieverfahren ihren Stellenwert. Hierbei werden allgemein unter „neuen Substanzen“ Medikamente verstanden, deren Wirkmechanismus auf der Beeinflussung selektiver Mechanismen basiert und die in den vergangenen Jahren erst in die Therapie eingeführt wurden. Der Stellenwert dieser Therapien ist zum Teil noch nicht vollständig geklärt.

Dabei sollte allen Patienten mit Rezidiv eines folliculären Lymphoms, insbesondere mit ungenügendem Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie (Progression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der letzten Therapie), sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden (siehe Empfehlung [11.4](#) und [11.5](#)).

11.1. Chemoimmuntherapie

Andreas Viardot, Michael Herold

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin beachten.</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin beachten.</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte , sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z.B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemo-Immunitherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responderate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6.4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung [11.6.](#)

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten (zu „POD24“, siehe Kapitel [10.4](#)), ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet (transformiertes follikuläres Lymphom siehe Unterkapitel [9.9](#)). Wenn die Erstlinientherapie Rituximab und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Response rate von 96 % mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76 % (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab

vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z.B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv (siehe Kapitel [11.2](#)), sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zu mindestens ein alternatives Chemotherapieregime (z.B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin</i>
GRADE	Sehn 2016 [289]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten, oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine

Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vortherapiert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m²) in wöchentlichen Abstand eine Responderate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responderate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben in wöchentlichen Abstand betrug die Responderate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375mg/m²) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Zum Stellenwert der Rituximab-Erhaltungstherapie siehe Kapitel [11.3](#).

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375mg/m² in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass - wenn möglich - eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE	Witzig 2002 [299, 300]
Nicht berichtet	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechrate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 %, damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14.1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechrate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6.7 Monate) erreicht [299].

11.2. Neue Substanzen

Georg Heß, Andreas Viardot, Christian Schmidt

11.2.1. Neue Substanzen mit Zulassung beim folliculären Lymphom

11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten)
GRADE	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕very low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit folliculärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrate in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

11.2.2. Neue Substanzen ohne Zulassung, jedoch breiter Studienlage

11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. <i>CAVE: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE	Leonard 2015 [305]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
Nicht berichtet	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim follikulären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 % komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidivierten follikulären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34–0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit follikulärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z.B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
PD-1/PD-L1-interagierende Antikörper	Lesokhin 2016 [311]
Nicht berichtet	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
Nicht berichtet	Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.2.3. Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K Inhibitoren an Patienten mit folliculärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responserate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40.1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22.5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidivierten und refraktären folliculären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9.9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3 in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

11.2.2.4. Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidivierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidivierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim folliculären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidivierten folliculären Lymphom eine moderate Ansprechrate (OR 20.9 %, CR 10.9 %), das progressionfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit folliculären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betrugen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

11.2.2.5. Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidivierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim folliculären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidivierten folliculären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responserate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiviertem folliculärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination

aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responderaten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination.

Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse, sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

11.2.2.6. Checkpoint Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht gezeigt, Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauern waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer frühen Analyse der Daten wurde eine Ansprechrate von 80 % beobachtet [311, 318].

11.3. Erhaltungstherapie

Bastian v. Tresckow, Georg Heß

11.3.1. Rituximab

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222]
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊖⊖⊖ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmigen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375mg/m² alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (median 51,5

gegen 14,9 Monate, HR, 0.40; $P < 0,001$). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab; $p < 0,001$; HR, 0.55), und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % v 2,4 %; $p = 0,01$).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiertem/refraktärem follikulären Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungsbereich ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; $p = 0,02$.

Eine systematische Literaturrecherche mit Metaanalyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00).

Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, <i>soll</i> eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiert ist.

11.3.1.1. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit Rituximab-refraktären follikulärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat.</p> <p><i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i></p>
GRADE	Sehn 2016 [289]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ very low	Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiviertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein follikuläres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57 [95 % CI 0,44-0,73]; $p < 0,001$) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67 [95 % CI 0,47-0,96]; $p = 0,027$) (7). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

Zum Stellenwert einer Erhaltungstherapie nach autologer Transplantation wird auf Kapitel 11.5. verwiesen.

11.4. Strahlentherapie

Heinz Schmidberger, Klaus Herfarth

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebiets und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation (siehe Kapitel 6) erfolgen (*off-label* Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten.

Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

11.5. Autologe Transplantation

Oliver Weigert, Eva Hoster, Georg Maschmeyer, Peter Dreger

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissions-tiefe und damit der Krankheitskontrolle, und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von 2 Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierender Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten folliculären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purgung), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend, und gestützt von einer Konsensusempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT. Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT. Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333] (siehe auch Kapitel [10.4.](#), [11.1](#)).
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

Patientenselektion: Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien, und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen, und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

Stammzellpräparat: Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

Hochdosisregime: Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim follikulären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>CAVE: Off-label use Rituximab</i>
GRADE	Pettengell 2013 [334]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ low	Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines follikulären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 %-CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 %-CI 51-67 %, p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT, existieren bislang nicht.

11.6. Allogene Transplantation

Peter Dreger, Georg Maschmeyer

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim folliculären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das folliculäre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerte) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim folliculären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit folliculärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des folliculären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim folliculären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354] Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Stammzelltransplantation <i>sollte</i> insbesondere bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines folliculären Lymphoms in Betracht gezogen werden
GRADE	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

Krankheits-spezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim folliculären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim folliculären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu geben sein (s. Kapitel autoSZT 11.5.). Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder bei POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, so dass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

Patienten-spezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim folliculären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch bei refraktärem folliculären Lymphom 5-Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], so dass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine folliculäre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemosensitivem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemorefraktärem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

Obwohl das folliculäre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist (siehe Kapitel 11.5), ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim folliculären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten (siehe 11.6.1), der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim folliculären Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], so dass RIC zumindest bei sensitiver Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim folliculären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Spender <i>sollten</i> HLA-idente Familienspender bevorzugt werden, und im Falle von deren Nichtverfügbarkeit HLA-idente (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-idente Familienspender auch beim folliculären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362].

Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim folliculären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt (s. 11.6.2).

12. Nachsorge und Rehabilitation

Leitung: Michael Unterhalt

Ko-Leitung: Ulrich Dührsen

Christian Görg, Ernst Rummeny, Michael Sandherr,
Lars-Hendrik Nipken, Klaus Herfarth, Valentin Goede, Walter Baumann

12.1. Langzeitüberwachung und Rezidivfrüherkennung

12.1.1. Routinemäßige Kontrolluntersuchungen

12.1.1.1. Zeitliches Intervall

12.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei asymptomatischen Patienten sollten in den ersten beiden Jahren nach Therapieende Kontrolluntersuchungen alle drei Monate und ab dem dritten Jahr alle sechs Monate durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die erste Zeit nach Erreichen einer Remission ist durch die Erholung von den Nebenwirkungen der Behandlung und die Wiedereingliederung in das soziale Umfeld gekennzeichnet. Um diese Vorgänge zu überwachen und ärztlich zu unterstützen, erscheinen Nachsorgeuntersuchungen in dreimonatigen Abständen sinnvoll [59]. Um prognostisch ungünstige Frührezidive [228] zu erkennen, sollen diese Intervalle in den ersten beiden Jahren nach Therapieende beibehalten werden. Bei zufriedenstellender Erholung von der Behandlung und fehlenden Hinweisen auf einen Krankheitsrückfall können die Nachsorgeintervalle anschließend auf 6 Monate verlängert werden [59].

12.1.1.2. Diagnostik

12.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten eine ausführliche Anamnese (neu aufgetretene Beschwerden, z.B. B-Symptome, vom Patienten bemerkte körperliche Veränderungen, z. B. Lymphknotenschwellungen), eine körperliche Untersuchung (Palpation der peripheren Lymphknotenstationen und des Abdomens) und eine Bestimmung des Blutbilds und der Lactatdehydrogenase-Aktivität im Serum erfolgen.
	Starker Konsens

12.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	Für die Überprüfung des Remissionsstatus nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission stellt die Bildgebung mit CT und ggf. PET/CT die Basis dar, die bei Vorliegen von Symptomen oder bestehenden Residualmanifestationen um geeignete zusätzliche Untersuchungen erweitert werden kann . <i>Siehe auch Kapitel 4, Empfehlung 4.26..</i>
	Konsens

12.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Nachsorge asymptomatischer Patienten sollte außerhalb klinischer Studien mit zunehmender Dauer des progressionsfreien Intervalls auf eine routinemäßige Bildgebung mit CT oder PET/CT verzichtet werden.
	Konsens

12.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Verlaufskontrolle können eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt werden, insbesondere wenn das folliculäre Lymphom vor der Behandlung intrathorakal bzw. intraabdominell oder retroperitoneal lokalisiert war.
	Konsens

Hintergrund

Der Wert verschiedener Untersuchungsverfahren für die Entdeckung eines Krankheitsrückfalls wurde für das folliculäre Lymphom in drei retrospektiven Studien untersucht, die in ihren Schlussfolgerungen weitgehend übereinstimmen. Eine Untersuchung von Oh et al. [369] umfasste 257 Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium I-III, die unter einer Radio-, Chemo- oder Chemoradiotherapie eine komplette Remission erreichten. Bei 78 Patienten wurde im weiteren Verlauf ein Rezidiv festgestellt, am häufigsten durch die Anamnese und die körperliche Untersuchung (71 %), seltener durch das Blutbild (1 %), andere Laboratoriumsuntersuchungen (6 %) oder eine Röntgenuntersuchung des Thorax (8 %). Troung et al. [370] berichteten über 79 Patienten mit indolenten Lymphomen, davon 57 folliculären Lymphomen, die nach einer kompletten Remission rezidivierten. Bei 55 Patienten (70 %) waren die Anamnese oder die körperliche Untersuchung entscheidend für die Erkennung des Rückfalls. Eine Untersuchung von Lin et al. [371] war auf das folliculäre Lymphom Grad 3 beschränkt. Zusätzlich gingen diffuse großzellige B-Zell-Lymphome in die Untersuchung ein. Bei 113 von 341 Remissionspatienten kam es zu einem Krankheitsrückfall. Dieser wurde bei 60 % der Patienten durch die Anamnese, bei 13 % durch die körperliche Untersuchung und bei 4 % durch abnorme Laboratoriumsbeefunde entdeckt. Die Daten belegen die überragende Bedeutung der Anamnese und der

körperlichen Untersuchung für die Rezidivfrüherkennung. In einigen Fällen können auch Laboratoriumsbefunde einen Hinweis auf einen Rückfall geben. Neben Blutbildveränderungen, die auf einer Knochenmarkinfiltration oder leukämischen Ausschwemmung beruhen, ist auch die Serumaktivität der Laktatdehydrogenase von Bedeutung, die bei ausgeprägter Erhöhung an eine Transformation denken lassen muss.

Unsere Erkenntnisse zum Verlauf follikulärer Lymphome stammen zum großen Teil aus Behandlungsstudien, in denen das Auftreten oder Ausbleiben einer Progression oder eines Rezidivs durch systematisch durchgeführte bildgebende Untersuchungen, insbesondere CT, dokumentiert wird. Auch der Nutzen neuer Medikamente wird meist durch bildgebende Verfahren definiert. Im Nachsorgeteil von Behandlungsstudien sind daher bildgebende Untersuchungen unverzichtbare Protokollkomponenten zur Dokumentation des Erreichens des Studienziels.

Prospektive Untersuchungen zu den Auswirkungen der Nachsorgestrategie auf das Gesamtüberleben, die Morbidität und die Lebensqualität der Patienten liegen für das follikuläre Lymphom nicht vor.

Außerhalb prospektiver Studien tragen routinemäßig angeordnete CT oder PET/CT offenbar seltener zur Entdeckung eines klinisch relevanten Rezidivs bei als die Anamnese und die körperliche Untersuchung. In den oben genannten Untersuchungen von Oh et al., Truong et al. und Lin et al. [369-371] stellte die CT oder PET/CT bei 14 %, 30 % bzw. 23 % das für die Rezidivfrüherkennung entscheidende Verfahren dar. Die Überlebenszeiten von Patienten, deren Rezidive aufgrund der Krankengeschichte oder körperlichen Untersuchung bzw. mittels CT oder PET/CT entdeckt wurden, unterschieden sich nicht [370, 371]. Eine verschiedene Lymphom-Entitäten umfassende Metaanalyse von 11 retrospektiven Studien bestätigt die Vermutung, dass routinemäßige Nachsorge-CT oder -PET/CT die Behandlungsergebnisse nicht verbessern [372].

Da routinemäßig angeordnete CT oder PET/CT nur selten für die Detektion eines Lymphomrezidivs entscheidend sind und die frühzeitige Rezidivfrüherkennung nach gegenwärtiger Datenlage keinen Überlebensvorteil bedeutet [369-372], sollten mit einer Strahlenbelastung einhergehende Routineuntersuchungen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. Die effektive Strahlendosis eines Kontrastmittel-CT zeigte in einer im Jahre 2009 in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführten Studie in Abhängigkeit von Gerätetyp, Untersuchungsdauer und Körperbau starke Schwankungen (Median [Minimum - Maximum] für ein CT des Kopfes: 2 mSv [0,3 - 6]; Hals: 4 mSv [0,7 - 9]; Thorax: 8 mSv [2 - 19]; Abdomen und Becken: 16 mSv [4 - 45]) [373]. Eine PET entsprach in einer im Jahre 2005 in Deutschland durchgeführten Studie einer effektiven Dosis von 5,7 - 7,0 mSv [374]. Ein gleichzeitig durchgeführtes Low-Dose-CT erhöhte die Dosis um 1,3 - 4,5 mSv, ein diagnostisches Kontrastmittel-CT um 14,1 - 18,6 mSv [374]. Epidemiologische Studien zur Häufigkeit von Malignomen nach diagnostischer Strahlenexposition liegen nicht vor. Schätzungen zufolge liegt die durchschnittliche Rate CT-bedingter Neoplasien bei 1 : 1000 pro 10 mSv, wobei etwa die Hälfte der Erkrankungen letal verläuft [375]. Das Risiko für die CT-bedingte Auslösung eines Malignoms ist bei jungen Menschen höher als bei alten. Frauen sind gefährdeter als Männer.

Zu den genannten Zahlen ist jedoch einschränkend festzuhalten, dass es sich hierbei um Berechnungen handelt, die auf den Beobachtungen nach dem Atombombeneinsatz in Hiroshima und Nagasaki basieren. Es besteht daher erhebliche Unsicherheit über das tatsächliche Risiko [376]. Weiterhin ist auch zu beachten, dass die Zeiträume bis zur Entwicklung eines Malignoms nach Strahlenexposition mehrere Jahrzehnte betragen können und moderne Anlagen in Deutschland mit sehr niedrigen Dosen betrieben werden können.

Eine Röntgenuntersuchung des Thorax scheint insbesondere bei ausgedehnten Primär-Manifestationen im Brustkorb geeignet, um die Stabilität einer Remission zu dokumentieren. Aufgrund der mit der Methode einhergehenden Strahlenbelastung (effektive Dosis 0,065 mSv) [373] sollte die Indikation streng gestellt werden. Daten zum Wert der Ultraschalluntersuchung des Abdomens liegen nicht vor. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und der eingeschränkten Beurteilbarkeit des Bauchraums durch die körperliche Untersuchung kann aber davon ausgegangen werden, dass die Ultraschalluntersuchung geeignet ist, Krankheitsrückfälle in Abdomen und Retroperitoneum ohne Patientengefährdung zu erkennen.

12.2. Rezidivverdacht

12.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Hinweisen (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf ein Rezidiv sollte eine Biopsie mit dem Ziel einer histologischen Sicherung erfolgen. Sofern zur Lokalisation eines klinisch vermuteten Rezidivs bildgebende Verfahren erforderlich sind, sollten diese so gewählt werden, dass bei möglichst geringer Patientenbelastung rasch eine Biopsie erfolgen kann.
	Starker Konsens

Hintergrund

In der Nachsorge neu entdeckte Raumforderungen sind vieldeutig. Neben einem Rezidiv des folliculären Lymphoms können eine Transformation in ein hochmalignes Lymphom, eine Zweitneoplasie oder anderweitige Erkrankungen, z. B. eine Sarkoidose, Tuberkulose oder HIV-Infektion, vorliegen. Daher sollten neue Läsionen vor der Einleitung therapeutischer Maßnahmen histologisch geklärt werden.

Bei klinischen Hinweisen auf ein Rezidiv ohne Nachweis von Raumforderungen in der körperlichen Untersuchung (z. B. thorakale, abdominelle oder lumbale Schmerzen, Ikterus, B-Symptome, erhöhte Laktatdehydrogenase-Aktivität) müssen bildgebende Verfahren zur Lokalisation des vermuteten Rezidivs eingesetzt werden. Diese sollten so gewählt werden, dass bei möglichst geringer Patientenbelastung rasch eine Biopsie erfolgen kann. Die Wahl des bildgebenden Verfahrens hängt von den Befunden und der vermuteten Rezidivlokalisierung ab. Ein Standardvorgehen kann nicht definiert werden.

12.2.1. Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom

12.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischen Hinweisen auf eine Transformation und Unsicherheiten bezüglich der Lokalisation der Transformation kann beim folliculären Lymphom zur Festlegung des Biopsieortes eine PET/CT durchgeführt werden. <i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i>
	Starker Konsens

Hintergrund

Aggressive Lymphome weisen meist einen höheren SUV auf als indolente Lymphome [66, 67]. Daher eignet sich der SUV beim follikulären Lymphom zur Erkennung einer Transformation. In einer 23 Patienten umfassenden prospektiven [63] und einer 2 Patienten umfassenden retrospektiven Studie [64] betrug der mediane SUV bei Vorliegen einer Transformation 13.6 bzw. 13.9, bei Fehlen einer Transformation dagegen 8.6 bzw. 7.7. Der beste Grenzwert lag bei einem SUV von 14 [63]. Bei klinischem Verdacht auf eine Transformation und Unsicherheit hinsichtlich ihrer Lokalisation kann die PET/CT Hinweise auf einen für eine Biopsie geeigneten Ort geben.

12.3. Früherkennung von Sekundärneoplasien

12.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, die an einem follikulären Lymphom erkrankt sind oder waren, soll zu den im Rahmen der Krebsfrüherkennung empfohlenen Untersuchungen geraten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Aktuell liegen keine einheitlichen Daten bezüglich des Risikos, an einem Zweitmalignom zu erkranken, bei Patienten mit einem follikulären Lymphom vor. In einer auf dem US amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Register (Jahre 1992-2006) basierten Auswertung zeigte sich gegenüber der Allgemeinbevölkerung keine insgesamt erhöhte Rate an Zweitmalignomen bei allerdings erhöhten Raten einzelnertumoren [377].

In einer anderen Arbeit aus den SEER Registern (Jahre 1992-2011) zeigte sich sowohl eine generell erhöhte Rate an Zweitmalignomen bei Patienten mit einem follikulären Lymphom als auch eine erhöhte Rate gegenüber der Normalbevölkerung von einzelnen Tumoren [378].

In einer kanadischen Auswertung zeigte sich nur bei aufgrund des follikulären Lymphoms behandelten Patienten eine erhöhte Rate an Zweitmalignomen, wobei keine detaillierte Information über die vorangegangenen Therapien vorlag [379].

In der Auswertung von Giri et al. wurden 15517 Patienten im Median 71 Monate nachbeobachtet [378]. Es wurde bei 1540 Patienten (9.9 %) über Zweitmalignome berichtet, die später als 6 Monate nach der Erstdiagnose auftraten. Dies entsprach in Bezug auf die erwartete Inzidenz einem erhöhten standardisierten Inzidenzverhältnis (standardized incidence ratio) [SIR] von 1,08 und einer kumulativen Inzidenz von 11 % nach 10 Jahren.

Absolut gesehen waren maligne Tumoren der Lunge (18 %), der Prostata (15 %), des Kolo-Rektums (10 %), der weiblichen Brust (9 %), der Harnblase (6 %), maligne Melanome (5 %), maligne Tumoren der Nieren und des Nierenbeckens (4 %) und maligne Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (3 %) die häufigsten Sekundärneoplasien.

In Bezug auf die Normalbevölkerung war die Rate an malignen Tumoren der Mundhöhle und des Pharynx (SIR 1,43), malignen Tumoren der Nieren und des Nierenbeckens (SIR 1,43), malignen Melanomen (SIR 1,38) und malignen Tumoren der Lunge (SIR 1,35) erhöht.

Die Assoziation zwischen Non- Hodgkin-Lymphomen und malignen Melanomen ist schon seit den 1970er Jahren bekannt [380-382].

In einer aktuellen retrospektiven Auswertung von 17 US-amerikanischen Krebsregistern von Kaukasiern zwischen 20 und 83 Jahren wurden 26212 Patienten mit der Erstdiagnose eines follikulären Lymphoms (in den Jahren 2000-2013) ausgewertet, wobei 119 Fälle eines Malignen Melanoms auftraten, was einer SIR von 1,32 entsprach [383].

Neben malignen Melanomen treten auch andere Hauttumoren gehäuft bei Patienten mit follikulärem Lymphom auf. In der Arbeit von Giri et al. war die absolute Anzahl zwar gering (18 der 1.540 beobachteten Tumoren), aber in Bezug auf die erwartete Inzidenz hoch (SIR 2,88) [378].

Daher soll Patienten zu den im Rahmen der Krebsfrüherkennung empfohlenen Untersuchungen geraten werden.

Auch hämatologische Zweitneoplasien treten gehäuft bei Patienten mit einem follikulären Lymphom auf.

In der Auswertung von Giri et al. wurden 53 Fälle einer akuten myeloischen Leukämie berichtet, das entsprach 3 % aller Zweitmalignome und einer SIR von 4,88.

Auch war die absolute Anzahl sekundärer Hodgkin-Lymphome zwar gering (21 der 1540 beobachteten Tumoren), aber in Bezug auf die erwartete Inzidenz hoch (SIR 5,85) [378].

Die Rate von sekundären Myelodysplastischen Syndromen und akuten myeloischen Leukämien nach spezifischen Therapie-Regimen bezieht sich auf einzelne publizierte Berichte, da hierzu keine Registerdaten vorliegen.

Bei einem medianen Follow-Up von 8.9 Jahren wurde für das Therapie-Regime Rituximab-Bendamustin (149 Patienten mit indolentem Lymphom, davon 96 Patienten mit follikulärem Lymphom) bei 8 Patienten das Auftreten eines Myelodysplastischen Syndroms / einer akuten myeloischen Leukämie berichtet. Das entsprach einer kumulativen Inzidenzrate von 6.2 % am Ende des maximalen Follow-Up-Zeitraums [384].

In der der Auswertung der FOLLO5 Studie traten bei insgesamt 502 Patienten bei einem medianen Follow-Up von 7 Jahren insgesamt 9 Fälle einer Akuten Myeloischen Leukämie / eines Myelodysplastischen Syndroms auf.

Die Verteilung für die verschiedenen Therapie Arme war wie folgt: 1 Fall im Rituximab plus Cyclophosphamid, Vincristine und Prednison (n = 165) Arm, 3 Fälle im Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (n = 166) Arm und 5 Fälle im Rituximab plus Fludarabin und Mitoxantron (n = 171) Arm [214].

Bei einem medianen Follow-up von 12 Jahren nach dem Regime Fludarabin, Mitoxantron und Cyclophosphamid (n = 120) wurde bei 3 Patienten das Auftreten von eines Myelodysplastischen Syndroms / einer akuten myeloische Leukämie berichtet. Das entsprach einem Gesamtrisiko von 3 % nach 5 Jahren [385].

In einem Cochrane Review, in dem die Hoch-Dosis-Therapie mit autologer Stammzell-Transplantation mit konventionell dosierter Chemotherapie oder Immunochemotherapie bei erwachsenen Patienten mit einem follikulären Lymphom verglichen wurde, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von sekundären akuten myeloischen Leukämien und Myelodysplastischen Syndromen festgestellt werden [237].

12.4. Spätfolgen und Organtoxizität

12.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, die eine Therapie zur Behandlung des follikulären Lymphoms (insbesondere Anthrazykline) erhalten haben, sollten in den Nachsorgeuntersuchungen hinsichtlich Organtoxizitäten evaluiert werden.
	Starker Konsens

12.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Krankheitsfolgen und Folgeerkrankungen einschließlich psychosomatischer und psychosozialer Belastungen (z.B. Fatigue, Angststörungen) sollen regelmäßig überwacht werden. Neben der Beratung sind ggf. ergänzende Hilfeangebote zu vermitteln.
	Starker Konsens

Hintergrund

Aktuell liegen keine spezifischen Studien zur Früherkennung für Spätfolgen und Organtoxizitäten beim follikulären Lymphom vor.

Belegt sind allerdings die therapieassoziierten spezifischen Toxizitäten bestimmter Therapie-Regime, wobei zur Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität die meisten Daten vorliegen [386-388].

Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität wurde in den meisten Studien als ein Abfall der Echokardiographisch gemessenen Linksventrikulären Ejektionsfraktion beschrieben, wobei betroffene Patienten anfänglich häufig asymptomatisch sind und klinische Manifestationen erst Jahre später auftreten.

In einer aktueller Untersuchung mit Überlebenden einer Lymphom-Erkrankung (155 Patienten, >5 Jahre nach Erstdiagnose, Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphom ohne weitere Unterteilung, Therapie mit Anthrazyklinen), zeigte sich nach einem medianen Follow-Up von 9,4 Jahren eine signifikant erhöhte Gesamtprävalenz von echokardiographisch gemessener Dysfunktion bei Überlebenden einer Non-Hodgkin Lymphom Erkrankung verglichen mit Kontrollen (20,6 % gegenüber 3,9 %; $P < 0,01$) [389].

Bei einem von fünf Langzeit-Überlebenden konnte eine asymptomatische kardiale Dysfunktion diagnostiziert werden. Dies entsprach einer 7-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit verglichen mit einer Alters- und Geschlechts-adaptierten Vergleichsgruppe. Interessanterweise ergab sich zwischen der Gruppe der mit Hochdosis und ASZT behandelten Patienten im Vergleich zu der Gruppe ohne ASZT-Behandlung kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer kardialen Dysfunktion [389].

Eine dänische Register Studie konnte aktuell zeigen, dass Überlebende einer Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankung (2508 Patienten, medianes Follow-Up 2,5 Jahre) ein um 42 % erhöhtes Risiko für die Diagnose Herzinsuffizienz (diagnostiziert während einer ambulanten/stationären Krankenhaus-Vorstellung oder als Todesursache) gegenüber

einer alters- und geschlechtsadaptierten Vergleichsgruppe hatten. Weiterhin waren kardiale Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko für eine später auftretende Herzinsuffizienz assoziiert (1 v 0 Risiko Faktoren: HR, 2.61; 95 % CI, 1.75 bis 3.89; 2 v 0 HR, 4.39; 95 % CI, 2.44 bis 7.92)[390].

Daher sollten Patienten, die eine Therapie zur Behandlung des folliculären Lymphoms (insbesondere Anthrazykline) erhalten haben, in den Nachsorgeuntersuchungen hinsichtlich Organtoxizitäten evaluiert werden.

Ein relevanter Anteil von Patienten mit indolenten Lymphomen ist auch Jahre nach der Erstdiagnose von moderaten bis schweren Symptombelastungen und einer schlechten Lebensqualität betroffen [391]. Daher sollten psychosomatischer und psychosozialer Belastungen (z.B. Fatigue, Angststörungen) risiko- und bedürfnisorientiert überwacht werden.

12.5. Rehabilitation

12.5.1. Medizinisch-onkologische Rehabilitation

12.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten mit follikulärem Lymphom sollen über die Möglichkeiten der Inanspruchnahme von onkologischen Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Lymphomkrankung und -therapie können zu Folgestörungen im somatischen als auch psychosozialen Bereich (z.B. Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit hinsichtlich Kraft und Ausdauer, substanz- oder strahlentherapiespezifische Folgestörungen, innere Unruhe, Ängste, Depression, Fatigue-Syndrom, Schlafstörungen, Erwerbsunfähigkeit) führen. Diese stellen Funktionseinbußen im Sinne von Teilhabestörungen am Alltagsleben sowie ggf. im Beruf dar. Medizinische Rehabilitationsleistungen dienen der Beseitigung, der Verringerung oder der Vermeidung einer Verschlechterung dieser Funktionsstörungen.

Ein gesetzlicher Anspruch auf eine medizinische Rehabilitation leitet sich aus §10 SGB I (Teilhabe behinderter Menschen) und §4 SGB IX (Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen) ab.

Die Leistungen werden durch den zuständigen Rehabilitationsträger nach dem Neunten Buch Sozialgesetzbuch (SGB) und den für den jeweiligen Rehabilitationsträger geltenden Leistungsregelungen erbracht. Rehabilitationsträger für onkologische Rehabilitationsleistungen sind vor allem die Deutsche Rentenversicherung (Sachleistung gemäß §15 SGB VI für Versicherte im erwerbsfähigem Alter und gemäß §31 Abs. 1 Nr. 3 SGB VI für Versicherte im Rentenalter oder nicht anderweitig anspruchsberechtigte Angehörige von Versicherten) und die gesetzlichen Krankenversicherungen (gemäß §40 SGB V). Auch die gesetzliche Unfallversicherung (bei anerkannter Berufskrankheit) und die Sozialhilfeträger können Rehabilitationsträger sein. Die Rehabilitation kann unter Berücksichtigung der persönlichen Umstände in stationärer oder ganztägiger ambulanter Form, gegebenenfalls auch als Mischform, erbracht werden (§19 SGB IX). Die Dauer beträgt in der Regel 3 Wochen, kann aber im Einzelfall auch verkürzt oder verlängert werden.

Bei erfüllten versicherungsrechtlichen Voraussetzungen besteht ein Anspruch auf eine medizinische Rehabilitation, wenn eine Rehabilitationsbedürftigkeit und Rehabilitationsfähigkeit vorliegen, sowie eine positive Rehabilitationsprognose gegeben werden kann.

Der Rehabilitationsbedarf im somatischen und psychosozialen Bereich ergibt sich insbesondere aus der Feststellung der Krankheits- und Therapiefolgestörungen unter Berücksichtigung des bio-psycho-sozialen Krankheitsverständnisses bzw. in Orientierung an den Prinzipien der ICF (Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit; International Classification of Functioning, Disability and Health WHO 2001).

Die ICF ist die Grundlage sowohl für die Initiierung (Antrag/Befundbericht) als auch für die Planung der individuellen Rehabilitationsziele und -inhalte sowie deren Abschlussbeurteilung.

Der Rehabilitationsantrag des Patienten erfolgt direkt nach Abschluss bzw. bei absehbarem Ende der Primär- oder Rezidivtherapie über den Sozialdienst und Arzt der zuletzt behandelnden Klinik, Ambulanz oder Praxis beim zuständigen Kostenträger. Die Rehabilitationsleistung erfolgt dann zeitnah zum Abschluss der Therapie. Auch außerhalb der AHB-Fristen können onkologische Rehabilitationsleistungen einschließlich Wiederholungsleistungen durchgeführt werden. Hierfür bieten sich therapiefreie Zeiten an. Erhaltungstherapien wie z.B. Antikörpertherapien oder orale Dauermedikationen bei stabilem chronischem Erkrankungsverlauf stellen hierfür keine Kontraindikation dar.

Die Rehabilitationsfähigkeit ergibt sich aus einer positiven Motivation des Patienten und der körperlichen und psychischen Fähigkeit, die angebotenen Therapieinhalte der Rehabilitation zielorientiert zu nutzen.

Eine positive Rehabilitationsprognose (Verbesserung der Therapiefolgestörungen, Teilhabefähigkeit, Selbstversorgung, Erwerbsfähigkeit etc.) ist bei Patienten mit follikulärem Lymphom in der Regel gegeben. Rehabilitationsträgerabhängig können sich die spezifischen Ziele jedoch unterscheiden, und in Grenzfällen gilt „Reha vor Rente“ bzw. „Reha vor Pflege“.

Das Ziel der onkologischen Rehabilitation ist es, die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu ermöglichen sowie das körperliche, seelische und soziale Wohlbefinden wiederherzustellen und die Erwerbsfähigkeit zu erhalten. Basierend auf ICF und bio-psycho-sozialem Model erfolgt hierzu eine Diagnostik der Folgestörungen der Lymphomerkkrankung und -therapie. Mit dem Patienten werden individuelle Rehabilitationsziele je nach Notwendigkeit aus somatischen, funktionsbezogenen, sozialen, edukativen und psycho-onkologischen Bereichen besprochen und in einem multidisziplinären Therapieplan umgesetzt.

Hierbei können erforderlich sein:

- Interdisziplinäre Behandlung von spezifischen Folgestörungen
- Sport- und physiotherapeutisches Trainingsprogramm zur Steigerung von Kraft und Kondition sowie zur Überwindung oder Kompensation spezifischer Folgestörungen
- Physikalische Therapie, Hilfsmittelversorgung
- Ergotherapie
- Psychoonkologische Therapie in Einzel- und Gruppenangeboten, Entspannungsverfahren, Kreativtherapien
- Soziale Beratung zur beruflichen, häuslichen, familiären oder sozialen Situation
- Informationsvermittlung zur Erkrankung und zu gesunder Lebensführung
- Motivation und Schulung zu gesunder Lebensführung sowie zum eigenverantwortlichen Umgang mit Erkrankung und Gesundheit

Da nach einer malignen Erkrankung bzw. bei einer chronischen malignen Erkrankung ein erhöhtes Risiko für Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzwechsel, Reduzierung der Stundenzahl und geringerer Entlohnung besteht [392], liegt ein besonderes Augenmerk bei Patienten im erwerbsfähigen Alter auf Erkrankungs- und Therapiefolgestörungen, die die berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen können. Dabei ist insbesondere zu prüfen, ob weitere Leistungen zur medizinisch-beruflichen Rehabilitation bzw. zur Teilhabe am Arbeitsleben (z.B. arbeitsplatzbezogene Maßnahmen, Qualifikation) erforderlich sind.

Im ärztlichen Entlassbericht der Rehabilitationsklinik wird für Patienten, die sich im erwerbsfähigen Alter befinden, eine sozialmedizinische Leistungsbeurteilung erstellt, die sich neben der Beurteilung des bisherigen Tätigkeitsprofils auch auf die Leistungsfähigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt bezieht und die qualitative und quantitative Belastbarkeit beschreibt.

Die onkologische Rehabilitation sollte als Bestandteil des Gesamttherapiekonzeptes von Patienten mit follikulärem Lymphom angesehen werden, um Patienten mit follikulärem Lymphom nach Abschluss der Primär- oder Rezidivtherapie zu unterstützen ihren Weg ins alltägliche, familiäre, soziale und berufliche Leben zurückzufinden.

12.5.1.1. Ältere Patienten mit einem follikulären Lymphom und gleichzeitig diagnostizierten geriatrischen Syndromen

12.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei älteren Patienten mit einem follikulären Lymphom und gleichzeitig diagnostizierten geriatrischen Syndromen sollte mit dem Ziel einer Verbesserung von Gesamtprognose, Therapiedurchführbarkeit und -verträglichkeit eine geriatrische Intervention erwogen werden (z.B. im Rahmen einer geriatrischen Frührehabilitation oder Rehabilitation).
	Starker Konsens

Hintergrund

In Deutschland sind knapp 40 % der Patienten mit follikulärem Lymphom bereits zum Diagnosezeitpunkt 70 Jahre alt oder älter [278] und können während des indolenten Krankheitsverlaufs und der oft langjährigen Lymphomtherapie vielfach ein noch höheres Lebensalter erreichen. Solche Patienten bilden eine heterogene Gruppe hinsichtlich zusätzlicher altersassoziierter Gesundheitsprobleme wie Multimorbidität, Polypharmazie und geriatrischer Syndrome. Geriatrische Syndrome (z.B. Delir, Demenz, Depression, Inappetenz, Sarkopenie, Frailty, Stürze, Immobilität) können dabei unabhängig von der Lymphomerkkrankung bestehen oder durch die Lymphomerkkrankung und -therapie induziert bzw. aggraviert werden.

Mittels geriatrischen Assessments vor, während oder nach der Lymphomtherapie detektierte geriatrische Syndrome sind unter Umständen einer geriatrischen Intervention im Rahmen geriatrischer Rehabilitationskonzepte therapeutisch zugänglich. Als Versorgungsinstrumente sind dazu in Deutschland vor allem die geriatrische Frührehabilitation in Akutkliniken und die geriatrische Rehabilitation in Rehabilitationskliniken verfügbar.

Es ist unklar, inwieweit sich bei alten Patienten mit follikulärem Lymphom und gleichzeitig geriatrischen Syndromen durch eine geriatrische Frührehabilitation oder Rehabilitation tatsächlich klinische Endpunkte wie Gesamtüberleben, Therapiedurchführbarkeit oder -verträglichkeit günstig beeinflussen lassen. Solide Untersuchungsdaten liegen hierzu weder entitätsspezifisch für das follikuläre Lymphom noch generell z.B. für ältere Patienten mit lymphatischen oder hämatologischen Neoplasien bzw. Malignomen allgemein vor. Dennoch empfehlen onkologische Fachgesellschaften [70, 71] (inzwischen häufiger, bei alten Patienten mit Malignom nach einem, im Rahmen der Diagnostik durchzuführenden geriatrischen Assessment den potentiellen Nutzen einer geriatrischen Intervention zu prüfen und diese ggf. zu veranlassen (z.B. im Rahmen einer

geriatrischen Frührehabilitation oder Rehabilitation). Außerhalb des hämatologisch-onkologischen Kontextes liegen insbesondere positive Daten aus Cochrane-Metaanalysen von randomisierten Studien vor, aus denen sich insbesondere für die geriatrische Frührehabilitation ein Nutzen ableiten lässt [393].

13. Supportivtherapie, Palliativmedizin und Komplementärmedizin

Leitung: Markus Horneber

*Michael Sandherr, Georg Maschmeyer, Johannes Rosenbruch,
Oliver Micke, Kerstin Paradies, Ulrike Holtkamp*

13.1. Supportivtherapie

Nach der Definition der internationalen Fachgesellschaft für Supportivtherapie (MASCC; Multinational Association for Supportive Care in Cancer; www.mascc.org) ist es das Ziel der Supportivtherapie, eine spezifische Krebstherapie zu ermöglichen. Dies geschieht vornehmlich durch Vorbeugung und Therapie der unerwünschten Wirkungen, Belastungen und Komplikationen der verschiedenen Krebstherapien, durch das Management von physischen, psychischen Symptomen oder anderer Nebenwirkungen während des gesamten Behandlungsprozesses und Krankheitsverlaufs, beginnend von der Diagnose über die Tumortherapie bis hin zur Nachsorge. Bei der Vorbeugung und Behandlung von Symptomen und Belastungen durch die Krebserkrankung selbst, überlappen sich die Aufgaben der Supportivtherapie mit denen der Palliativmedizin und es bedarf einer sorgfältigen und fachkundigen Abstimmung zwischen den beteiligten Berufsgruppen im Sinne der bestmöglichen Versorgung.

Die im Folgenden dargestellten Themenbereiche beziehen sich auf die Prophylaxe und Therapie von unerwünschten Wirkungen und Komplikationen, die bei den spezifischen Therapien des folliculären Lymphoms in besonderer Form auftreten.

- Prävention infektiöser Komplikationen
- Tumortherapie induzierte Neutropenie
- Tumortherapie induzierte Anämie
- Tumortherapie induzierte periphere Neurotoxizität
- Tumor-assoziierte Fatigue
- Tumortherapie induzierte Hauttoxizität

Dabei greift diese Leitlinie gezielt Empfehlungen anderer Leitlinien der AWMF heraus. Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass die Empfehlungen dieser Leitlinien direkt auf die Patienten mit folliculären Lymphomen übertragen werden können. Sollte eine Vertiefung oder Spezifizierung erforderlich sein, wird dies im Text durch Erläuterungen dargestellt.

Für die übrigen Bereiche der supportiven Therapie, insbesondere Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität, Tumortherapie induzierte Diarrhoe, orale Mucositis durch systemische Tumortherapie, ossäre Komplikationen, Paravasate, sowie supportive Maßnahmen in der Radioonkologie verweisen wir auf die Leitlinie zur Supportivtherapie [394]:

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

Achtung: Bei Änderungen der Empfehlungen in den zitierten Leitlinien, beispielsweise im Rahmen einer Aktualisierung, verlieren die Empfehlungen an dieser Stelle ebenfalls ihre Gültigkeit.

Zum Erfassen von psychischen Belastungen verweisen wir auf das Kapitel 4.9. (Psychoonkologische Diagnostik) in dieser Leitlinie.

Zum Umgang mit fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei geplanter Radio- oder Chemotherapie verweisen wir auf das Kapitel 4.10. (Fertilitätsprotektive Maßnahmen) in dieser Leitlinie.

Zum Erfassen und Management von Toxizitäten, Begleiterkrankungen, Krankheitsfolgen und Folgeerkrankungen einschließlich psychosomatischer und psychosozialer Belastungen verweisen wir auf die Kapitel 4.3. (Anforderung an die Diagnostik) und Kapitel 12.4. (Spätfolgen und Organtoxizität) in dieser Leitlinie.

13.1.1. Prävention infektiöser Komplikationen

Patienten mit follikulären Lymphomen haben ein erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen, da sie neben einem humoralen Immundefekt auch ein erhebliches zelluläres Immundefizit aufweisen können. Das betrifft vor allem diejenigen, die eine lange Therapie mit einer gegen CD20 gerichteten Antikörpertherapie erhalten [395].

Aber auch eine Chemotherapie mit Bendamustin kann zu zellulären Immundefekten führen mit deutlich erhöhtem Risiko für Infektionen durch opportunistische Keime, bspw. durch *Pneumocystis jiroveci* [396-398].

Daher ist sowohl eine erhöhte Sensibilität für das Auftreten auch seltener bzw. opportunistischer Infektionen als auch deren Prävention ein sehr wichtiger Aspekt bei der Betreuung dieser Patienten.

13.1.1.1. Impfstatus und Impfungen

13.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten <i>sollte</i> bei Erstdiagnose, vor geplanter Therapie und in der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben werden.
	Konsens

Hintergrund

Generell sollte bei allen Patienten bei Erstdiagnose vor geplanter Therapie und in der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben werden. Zur Durchführung von Impfungen bei Erwachsenen nehmen die aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch Instituts Stellung.

https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html

Zur Durchführung speziell bei Patienten mit Lymphomen und unter Rituximab-Therapie liegt die aktuelle Leitlinie der Infectious Diseases Working Party (AGIHO) der DGHO vor. Wir verweisen auf die Empfehlungen dieser Leitlinie [399].

13.1.1.2. Antiinfektiöse Prophylaxe

Reaktivierte oder neu erworbene Virusinfektionen gehören zu den Komplikationen anti-neoplastischer Therapie bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien.

Zur antiinfektiösen Prophylaxe nach einer Bendamustin-haltigen Induktionstherapie verweisen wir auf Kapitel 8.1.2. (Antiinfektiöse Prophylaxe unter anti-CD20-Antikörper) in dieser Leitlinie.

Darüber hinaus verweisen wir zur Diagnostik und Prophylaxe von Virusinfektionen auf die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO Sandherr 2015 [400]:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe/@@view/html/index.html>

Zur serologischen Diagnostik bei Diagnosestellung verweisen wir auf das Kapitel 4.3.1. in dieser Leitlinie.

13.1.2. Tumortherapie induzierte Neutropenie

13.1.2.1. Febrile Neutropenie

Zum Vorgehen bei Fieber unbekannter Genese bei neutropenischen Patienten verweisen wir auf die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/feiber-unbekannter-genese-foe-bei-neutropenischen-patienten/@@view/html/index.html>

13.1.2.2. Prophylaktische Gabe von G-CSF

Da Neutropenie assoziierte Infektionen nach zytotoxischer Therapie die Morbidität und Mortalität erhöhen und darüber hinaus zu einer Reduktion der Dosis oder Verzögerung der Gabe der Chemoimmuntherapie führen, gibt die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ explizite Empfehlungen zur G-CSF Therapie bei Patienten, die an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt sind. Zum Vorgehen verweisen wir auf diese Leitlinie [394]:

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

13.1.3. Tumortherapie induzierte Anämie

Abhängig vom Schweregrad der Anämie, gibt es mehrere Optionen zur Behandlung der Tumortherapie-induzierten Anämie. Die aufgeführten Therapieansätze sind Erythropoese-stimulierende Agenzien, Eisensubstitution und Erythrozyten-Transfusionen mit unterschiedlichen Empfehlungsgraden. Zum Einsatz von ESA gibt die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ explizite Empfehlungen [394]:

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

13.1.4. Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

13.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Anamnese und klinische Untersuchung des neurologischen Status <i>soll</i> vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumortherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatienten erfolgen. <i>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Supportivtherapie</i>
	Konsens

13.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor jedem Zyklus <i>soll</i> eine genaue Anamnese unter besonderer Berücksichtigung möglicher Neurotoxizitäten, und ggf. auch eine Untersuchung des Neuro-Status, erfolgen. <i>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Supportivtherapie</i>
	Starker Konsens

Hintergrund

Das Risiko, eine periphere Neurotoxizität zu entwickeln, geht in erster Linie von der verwendeten Tumortherapie aus. Bei der Behandlung follikulärer Lymphome führt vor allem das Vinca-Alkaloid Vincristin zu einer Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN), die nicht selten dosislimitierend ist. Tabelle 14 aus der Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ fasst die Inzidenz und Risikofaktoren einer CIPN durch Vincristin zusammen [394]:

Tabelle 14: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park [401]

Substanz	Therapie-assoziierte Risikofaktoren			
Vincristin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: Einzeldosis > 2 mg, 4-10mg/m² kumulativ			
Inzidenz	Einzeldosis ¹	Kumulativedosis ²	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 %			
¹ Einzeldosis: Höhere Einzeldosen bergen das Risiko vermehrter Neurotoxizität ² Kumulativedosis: Höhere Kumulativedosen erhöhen das Risiko vermehrter Neurotoxizität				

Zu diagnostischen Vorgehensweisen verweisen wir auf die entsprechenden Kapitel der Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [394]:

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

13.1.5. Tumor-assoziierte Fatigue

Zu den häufigsten Beschwerden bei Patientinnen und Patienten mit folliculären Lymphomen zählen Symptome der Müdigkeit, Energielosigkeit und Erschöpfung, die zusammengefasst als tumor-assoziierte Fatigue bezeichnet werden [402]. Das Ausmaß der Beschwerden entspricht nicht den vorangegangenen Aktivitäten und sie bessern sich häufig nicht nach Erholungsphasen oder Schlaf, im Gegensatz zur normalen Müdigkeit und Erschöpfung. Diese Beschwerden können zu allen Zeitpunkten der Erkrankung auftreten, als frühes Zeichen bereits vor der Diagnose, während der Behandlung, lange nach deren Abschluss oder bei rezidivierender beziehungsweise progredienter Erkrankung. Viele Betroffene leiden zusätzlich unter Schmerzen, Schlafstörungen und psychischer Belastung durch Angst und Depressivität [403].

Eine Verbesserung von Fatiguesymptomen und -belastungen kann durch nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie psychosoziale Interventionen, Bewegungstherapie und körperliches Training erzielt werden [404]. Welche Art der Therapie, oder deren Kombination am günstigsten ist, richtet sich nach der individuellen Situation der Betroffenen. Bei körperlichem Training wirken sich sowohl Ausdauer-, als auch Krafttraining positiv auf Fatiguesymptome aus [405].

Zur Erfassung und zum Management von Fatigue verweisen wir auf die Leitlinie zum Hodgkin-Lymphom [406]:

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

Das Vorgehen zur Diagnostik der psychischen Belastung sowie die Abklärung einer ggf. vorliegenden psychischen Störung (siehe auch Kapitel [4.9.](#)), erläutert die Leitlinie Psychoonkologie [131]:

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

Für Empfehlungen zum Umgang mit Fatigue in der palliativmedizinischen Versorgung verweisen wir auf die Leitlinie Palliativmedizin [407]:

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

13.1.6. Tumortherapie induzierte Hauttoxizität

Therapiebedingte Toxizitäten der Haut, Haare und Nägel stellen für viele Betroffene eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar und werden als entstellend und stigmatisierend empfunden. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, führen häufig zu folgenden Hauttoxizitäten:

- Alopezie
- Hand-Fuß-Syndrom
- Nagelveränderungen

Zum klinischen Erscheinungsbild, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie verweisen wir auf die Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [394]:

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

13.2. Komplementärmedizin

In Deutschland wurde für den Bereich von Behandlungsverfahren und Anwendungen, die ergänzend oder alternativ zur konventionellen Medizin angeboten und genutzt werden, in den vergangenen Jahren zunehmend der Begriff der „Komplementärmedizin“ geprägt. Er steht als Sammelbegriff sowohl für überlieferte Verfahren aus der ganzen Welt, seien es solche der traditionellen asiatischen Medizin, oder auch aus weitaus jüngeren Therapiesystemen wie der Homöopathie oder der anthroposophischen Medizin. Auch die traditionelle europäische Naturheilkunde mit ihren Bereichen der Hydro-, Bewegungs-, Phyto-, Ernährungs- und Ordnungstherapie, ebenso wie regionales, volksmedizinisches Wissen werden von dem Begriff eingeschlossen [408].

Der Begriff der Komplementärmedizin grenzt sich ab gegenüber dem der „Alternativmedizin“. Diese begriffliche Veränderung spiegelt den Wunsch und auch die Gepflogenheiten der meisten Patienten wieder, die Behandlungen mit den konventionellen Therapien zu kombinieren [409].

Für die Onkologie beschreiben Deng et al. Behandlungen der Komplementärmedizin als solche, die in Verbindung mit der konventionellen Therapie und mit dem Ziel angewendet werden, Symptome besser zu kontrollieren, Beschwerden zu mindern und Lebensqualität zu verbessern [410].

Viele dieser Behandlungen sind gegenwärtig dadurch gekennzeichnet, dass die behauptete klinische Wirksamkeit nicht ausreichend belegt ist. Auch werden einige der Behandlungen nicht als ergänzend, sondern als Alternativen zur konventionellen onkologischen Therapie angeboten und stellen diese - nicht selten unverhohlen und oft von Einzelpersonen propagiert - in Frage oder zielen bisweilen sogar auf eine unmittelbare und grundlegende Änderung des medizinischen Systems [411].

13.2.1. Ärztliche Kommunikation zur Komplementärmedizin

13.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Betroffene, die an follikulären Lymphomen erkrankt sind, sollten aktiv nach der Inanspruchnahme von Behandlungsverfahren aus dem Bereich der Komplementärmedizin gefragt werden und sollten die Möglichkeit bekommen, in einem offenen und an ihren Bedürfnissen orientierten Gespräch verlässliche Informationen und fachkundig Rat zu diesem Thema zu erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Beratung zu Behandlungsverfahren aus dem Bereich der Komplementärmedizin sollte durch onkologisch erfahrene Fachleute durchgeführt werden ([412-414]) und hat als wichtige Ziele:

- Das therapeutische Bündnis zwischen Betroffenen und Behandlern zu stärken,
- Betroffene vor Schäden zu schützen, die aus nicht qualifizierter Anwendung von Behandlungen aus dem Bereich der Komplementärmedizin resultieren können,
- Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung zu leisten und
- Initiativen der Betroffenen bezüglich einer gesundheitsbezogenen, aktiven und individuellen Rolle im Behandlungskonzept zu fördern, insbesondere auch in der „watch and wait“-Phase [415].

Die fachkundige Beratung vermittelt zwischen Bedürfnissen und Interessen der Betroffenen, wissenschaftlichen Daten, Aspekten des Verbraucherschutzes und einem verantwortungsvollen Umgang mit begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen [416, 417]. Kompetenz im kommunikativen Umgang mit dem Thema bedeutet, das Anliegen und Erleben der Patienten zu verstehen sowie Authentizität und Integrität des ärztlichen Handelns verständlich zu machen [412, 418]. Eine schroff ablehnende Haltung gegenüber der Anwendung komplementärmedizinischer Verfahren kann Vertrauen in die Patienten-Arzt-Beziehung mindern, die Compliance verschlechtern und bis zum Therapieabbruch führen [419-422], siehe auch Kapitel 5.

Es wird zur weiteren Information auch auf die Zusammenfassungen zu zahlreichen komplementärmedizinischen Behandlungsansätzen auf dem Informationsportal Onkopedia verwiesen.

13.2.2. Pflanzliche Präparate

13.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Einnahme pflanzlicher Präparate <i>sollte</i> geklärt werden, ob pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen mit gleichzeitig eingesetzten konventionellen Medikamenten oder Diagnostika möglich sind.
	Starker Konsens
13.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Pflanzliche Präparate oder Extrakte, die eine nachgewiesene immunmodulatorische Wirkung haben, wie bspw. solche aus der Mistel (<i>Viscum album</i>) <i>sollen</i> bei Patienten mit follikulären Lymphomen <i>nicht</i> oder nur im Rahmen klinischer Studien angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Pflanzliche Präparate oder pflanzenextrakthaltige Nahrungsergänzungsmittel werden von Patienten mit follikulären Lymphomen häufig angewendet [423-425]. Zu keinem dieser Präparate reichen die Ergebnisse klinischer Studien bisher aus, um eindeutige Empfehlungen für die onkologische Behandlungspraxis zu geben [426].

Es wird bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen von einer Anwendung von Mistelextrakten aufgrund des möglichen Risikos einer proliferationssteigernden Wirkung abgeraten. Ergebnisse von interventionellen oder nicht-interventionellen klinischen Studien bei erwachsenen Patienten, die das Risiko einer solchen unerwünschten Wirkung abschätzen lassen, liegen bisher jedoch nicht vor. Auch Laborergebnisse gestatten hierzu keine eindeutige Aussage [427-432]. Aufsehen erregt hatte in diesem Zusammenhang die Publikation eines Krankheitsverlaufs eines Patienten mit therapierefraktärem zentrozytischem Lymphom, bei dem während einer leukämischen Dissemination an den Stellen, an denen Mistelextrakt injiziert worden war, von Lymphomzellen infiltrierte Indurationen auftraten [433]. Ob die Ursache dieser Infiltrationen eine proliferationssteigernde Wirkung oder ein chemotaktischer Reiz war, ist unklar geblieben. Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass mit Ergebnissen aus retrospektiven Beobachtungsstudien und Fallberichten weder die Wirksamkeit noch die Unbedenklichkeit der Anwendung von Mistelextrakten bei hämatologischen Neoplasien nachgewiesen werden können [434-437].

Bei einigen pflanzlichen Präparaten (z.B. Johanniskrautextrakte) können pharmakokinetische oder -dynamische Arzneimittelinteraktionen mit konventionellen Medikamenten auftreten. (siehe hierzu Übersicht bei: Sammons 2016 [438])

13.2.3. Ernährung und Nahrungsergänzung

Eine wissenschaftlich fundierte Ernährungsberatung orientiert sich individuell an den Beschwerden und Bedürfnissen der Betroffenen, erfasst und berücksichtigt krankheits- oder therapiebedingte Defizite an Nährstoffen und Ernährungsstörungen und sollte Teil des interdisziplinären Behandlungskonzeptes sein, um die Körperreserven, die Therapietoleranz, den Erkrankungsverlauf und die Lebensqualität günstig zu beeinflussen. Sie bietet die Chance, die Hoffnung der Betroffenen, mit diätetischen Maßnahmen positiv auf den Krankheitsverlauf einzuwirken, auf gesicherte Empfehlungen und Maßnahmen zu richten und so die Anwendung unausgewogener Krebsdiäten und Einnahme nicht erforderlicher Nahrungsergänzungsmittel zu vermeiden [439-441].

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):

<https://www.dgem.de/leitlinien>

https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/S3-Leitlinien/073-006I_S3_Klin_Ern%C3%A4hrung_in_der_Onkologie_2015-10.pdf

13.2.3.1. Vitamin D

Die Ergebnisse zweier Kohortenstudien geben Hinweise darauf, dass die Höhe des Vitamin D-Serumspiegels eine prognostische Bedeutung für Patienten mit follikulären Lymphomen haben könnte. Die Autoren fanden eine höhere Rückfallrate und ein kürzeres Überleben, wenn die Serumspiegel des 25-Hydroxy-Vitamin D (25(OH)D) unter 20 ng/ml lagen [442, 443].

Aktuelle internationale Leitlinien empfehlen für die allgemeine Bevölkerung eine Versorgung mit Vitamin D, die zu einer Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D von 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l) führt [444]. Diese Werte sind höher, als die der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (20–50 nmol/l) aus dem Jahr 2012 [445].

Eine solche Versorgung ist über die Ernährung mit den üblichen Lebensmitteln in den meisten Fällen nicht möglich und bedürfte der Supplementation. Hierzu wird auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen (bspw. Bischoff-Ferrari 2014 [446]).

Die Studie VITAL hatte zum Ziel die primärpräventive Wirkung einer Supplementation von Vitamin D3 (Cholecalciferol) und Omega-3-Fettsäuren auf invasive Krebserkrankungen sowie kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen [447]. In die Studie wurden über 25000 gesunde Frauen und Männer und Frauen im Alter von mindestens 50 (Männer) bzw. 55 Jahren (Frauen) eingeschlossen. Das faktorielle Design der Studie ermöglichte den randomisierten Vergleich von Vitamin D3 als auch von Omega-3-Fettsäuren mit Placebo.

Das Risiko, im Verlauf der etwa 5-jährigen Nachbeobachtung an Krebs zu erkranken, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen (Hazard Ratio 0,96; 95 % Konfidenzintervall 0,88–1,06, $p=0,47$). Allerdings kam es zu einer 17 %igen Reduktion von krebsbedingten Sterbefällen in der Vitamin D-Gruppe im Vergleich zu Placebo (HR 0,83, 95 % CI 0,67–1,02), die auf 25 % anstieg, wenn die Todesfälle in den ersten beiden Jahren ausgeschlossen wurden.

Eine aktuelle Metaanalyse von randomisierten Studien zur Vitamin D Supplementation in der allgemeinen Bevölkerung, bei postmenopausalen Frauen, bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage und bei Patienten mit kolorektalen Adenomen in der Vorgeschichte fand keine signifikant verminderte Inzidenz (10 Studien, 6547 Erkrankungsfälle; 3–10 Jahre Nachbeobachtung; 54–135 nmol/l Serum-25(OH) Vitamin D, RR 0,98, 95 % CI, 0,93 to 1,03; $P=.42$), jedoch eine signifikant verminderte krebsbezogene Mortalität (5 Studien, 1591 Todesfälle; 3–10 Jahre Nachbeobachtung; 54–135 nmol/l Serum-25(OH) Vitamin D, RR 0,87, 95 % CI, 0,79 to 0,96; $P=.005$) [447].

13.2.4. **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 [131]:

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

13.2.5. **Bewegungstherapie und körperliches Training**

Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu körperlichem Training bei malignen hämatologischen Systemerkrankungen schloss 18 randomisierte Studien ein [405]. Die Studienkollektive waren zumeist klein und Patienten mit follikulären Lymphomen waren nur in einigen der Studien miteingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von körperlichem Training auf die Lebensqualität in dieser Patientengruppe auf der Basis dieser Studienergebnisse nicht eindeutig bewertet werden kann, diese jedoch Hinweise geben, dass Depressivität und insbesondere Fatigue durch körperliches Training gemindert werden können.

Wir verweisen zum Umgang mit Bewegungstherapie und körperlichem Training auch auf die Empfehlungen in den Leitlinien zur Psychoonkologie und Supportiven Therapie [131, 394]:

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

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

13.3. Palliativmedizinische Versorgung

Im Mittelpunkt der palliativmedizinischen Versorgung steht die Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen durch Linderung und Prävention von Leiden durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich. Grundlage ist dabei eine ganzheitliche Wahrnehmung des Patienten und seiner Angehörigen mit der Grundhaltung das Sterben und den Tod als Teil des Lebens anzunehmen.

Diese Grundanliegen und Haltungen der Palliativversorgung sollten allen im Gesundheitswesen Beschäftigten, aber auch der Bevölkerung, genauso bekannt sein wie die Grundanliegen der präventiven, kurativen und rehabilitativen Medizin.

Die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ empfiehlt daher allen Patienten mit einer Krebserkrankung unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung z. B. durch Auslage von Flyern zu ermöglichen mit einer starken Empfehlung. Die Leitliniengruppe dieser Leitlinie konnte sich jedoch nicht auf eine Übernahme einer gleichlautenden Empfehlung in diese Leitlinie einigen, da durch eine ausdrückliche Empfehlung auf einfachen Zugang zu Informationen zu palliativmedizinischen Behandlungs- und Versorgungsmöglichkeiten eine Verunsicherung der Patienten bezüglich des zu erwartenden Krankheitsverlaufes insbesondere durch die Patientenvertreter befürchtet wurde.

Palliative (lymphomspezifische-)Therapien sind von palliativmedizinischer Versorgung abzugrenzen. Dabei handelt es sich um gegen die Grunderkrankung gerichtete, medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen, mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und/oder Symptomkontrolle (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien). Sie beziehen sich auf die Tumorbiologie und sind somit tumorspezifisch.

Palliative krankheitsspezifische Therapie oder palliative Therapie ist somit kein Synonym für Palliativmedizin oder palliativmedizinische Versorgung. Die Durchführung palliativer lymphomspezifischer Therapien ist kein Ausschlusskriterium für eine gleichzeitig indizierte palliativmedizinische Versorgung, sondern kann diese ergänzen.

Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien mit ausgeprägter Symptomlast, bei disseminiertem Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit ausgeprägten Lymphknotenvergrößerungen, ungünstigen prognostischen Faktoren oder aufgrund komplexer Komorbidität, ist eine frühzeitige palliativmedizinische Versorgung hilfreich.

Vor diesem Hintergrund verweisen wir auf die Empfehlungen zu den Grundsätzen, den diagnostischen Vorgehensweisen, den therapeutischen Maßnahmen und den Versorgungsstrukturen der S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung [407]:

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

14. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient [448, 449]. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. 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 [450]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der Leitlinie und den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden drei Indikatoren in das finale Set aufgenommen.

Tabelle 15: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren*	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 1: Diagnosesicherung Follikuläres Lymphom		
Zähler: Anzahl Patienten mit Gewebebiopsie* * Gewebebiopsie = Gewebe oder Knochenmark Nenner: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Follikuläres Lymphom (C82)	4.1. Zur Diagnosesicherung <i>soll</i> eine histologische und immunhistochemische Untersuchung einer Gewebebiopsie durchgeführt werden. Starker Konsens	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Gewebebiopsie bei Patienten mit der Erstdiagnose eines Follikulären Lymphoms
QI 2: Hepatitis- und HIV-Serologie vor Beginn der Therapie bei Follikulärem Lymphom		
Zähler: Anzahl Patienten mit Hepatitis B, C und HIV Serologie vor systemischer Therapie Nenner: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Follikuläres Lymphom (C82) und systemischer Therapie	4.11. Vor Einleitung einer systemischen Therapie <i>soll</i> eine Hepatitis B, C und HIV Serologie durchgeführt werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Hepatitis- und HIV-Serologie vor Beginn der systemischen Therapie

Qualitätsindikatoren*	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 3: Involved-site oder involved-field Bestrahlung bei Follikulärem Lymphom		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit involved-site oder involved-field Bestrahlung</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Follikulärem Lymphom (C82) und Bestrahlung als Erstlinientherapie</p>	<p>6.5. Die Bestrahlung soll einer involved-site Bestrahlung entsprechen.</p>	<p>EK Qualitätsziel: Möglichst häufig involved-site oder involved-field Bestrahlung bei Erstlinientherapie Bestrahlung</p>
<p>Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Ausschließlich Qualitätsindikator 1 ist mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 06.2019).</p>		

15. Forschungsfragen

Leitung: Oliver Weigert

Ko-Leitung: Alexandra Nieters

Christiane Pott, Klaus Herfarth, Michael Unterhalt, Kai Hübel, Peter Dreger, Christian Buske, Eva Hoster, Andreas Schüring, Christoph Dietrich, Wolfgang Hiddemann

15.1.	Konsensbasierte Empfehlung
	In vielen Bereichen der Diagnostik und Therapie des folliculären Lymphoms besteht Forschungsbedarf, der von onkologisch tätigen Ärzten und Patienten unterstützt werden sollte .
	Konsens

Hintergrund

Es wurden Fragen priorisiert, die unmittelbar die Leitlinie selbst oder in der Leitlinie besprochene Themen betreffen. Fragen zur Grundlagenforschung konnten in diesem Rahmen nicht berücksichtigt werden. Die Leitliniengruppe verweist ausdrücklich auf die Konsensus-Empfehlungen der American Society of Hematology [451] und der European Hematology Association [452].

15.1. Versorgungsforschung

Es ist nicht geklärt, inwieweit die Leitlinieninhalte in der Praxis umgesetzt werden und welchen Einfluss dies auf die Versorgung hat. Die Leitliniengruppe befürwortet deshalb die Entwicklung von Evaluationsprogrammen zur Leitlinienanwendung, inklusive gesundheitsökonomischer Analysen und den Aufbau von Registern und sogenannter „Survivor-Kohorten“.

15.2. Therapieindikation

Die Leitliniengruppe sieht weiteren Forschungsbedarf hinsichtlich robuster, klinisch relevanter Kriterien zur Entscheidungsfindung bzgl. Therapiebedarfs.

15.3. Biobanking

Eine besondere Herausforderung ist die zunehmende Verfügbarkeit zahlreicher neuer therapeutischer Substanzen und Therapieverfahren. Die vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten und langen Behandlungszeiträume übersteigen die Kapazität dessen, was in klinischen Studien realistisch und zeitnah getestet werden kann. Um die vielversprechendsten Therapieoptionen priorisieren zu können, bedarf es überzeugender präklinischer Modelle. Die Leitliniengruppe befürwortet deswegen eine Ausweitung von Biobanking-Programmen (inkl. longitudinaler Asservierung von primärem Patientenmaterial im Krankheitsverlauf) und eine Stärkung translationaler Forschungsinitiativen.

15.4. **Patientenstratifikation**

Die außergewöhnlich unterschiedlichen individuellen Krankheitsverläufe stellen eine weitere Herausforderung dar. Die Leitliniengruppe sieht dringenden Forschungsbedarf, Algorithmen zur risikoadaptierten Patientenstratifikation zu entwickeln. Die Leitliniengruppe unterstützt außerdem translationale Forschungsprogramme mit dem Ziel, biologeadaptierte Therapiealgorithmen zu entwickeln.

Hinsichtlich folgender Fragen besteht aktuell vorrangiger Forschungsbedarf:

- Identifikation, Exploration und Validierung von Biomarkern hinsichtlich ihrer prognostischen und prädiktiven Vorhersagekraft.
- Stellenwert und optimierte Methodik zur Diagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD) sowie der funktionellen Bildgebung (inkl. neuer und innovativer Ansätze), zu Beginn, während, und nach Abschluss der Therapie.
- Vergleichende und integrative Analysen verschiedener prädiktiver/prognostischer (Bio-)Marker, insbesondere auch hinsichtlich klinischer Praktikabilität und unter ökonomischen Gesichtspunkten.

15.5. **Beurteilung des Therapieerfolgs**

Aufgrund des oftmals indolenten Krankheitsverlaufs befürwortet die Leitliniengruppe die weitere Entwicklung und systemische Evaluation innovativer, klinisch relevanter Surrogatmarker zur zeitnahen Beurteilung des Therapieerfolgs und ggf. zur Therapiesteuerung.

15.6. **Diagnostik und Therapie limitierter Stadien des folliculären Lymphoms.**

Die Leitliniengruppe sieht vorrangig Forschungsbedarf hinsichtlich folgender Themen:

- Vergleichende Studien zur Definition der optimalen Strahlentherapie (Bestrahlungsmodalität, -dosis, und -feld) in Kombination mit systemischer Therapie in Hinblick auf Wirksamkeit, (Langzeit-) Toxizität und Lebensqualität, auch unter ökonomischen Gesichtspunkten.
- Stellenwert einer Erhaltungstherapie.

15.7. **Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Stadien des folliculären Lymphoms**

Die Leitliniengruppe sieht vorrangig Forschungsbedarf hinsichtlich folgender Themen:

- Modifikation der Therapie im Verlauf aufgrund von funktioneller Bildgebung oder Biomarkerdynamik.
- Individualisierung und Optimierung der Erhaltungstherapie.
- Explorative Studien zur Wirksamkeit und Toxizität chemotherapiefreier Therapieregime.
- Vergleichende Studien zur optimalen Integration molekular-zielgerichteter Therapieoptionen in etablierte Therapiealgorithmen.
- Entwicklung stratifizierter Studienkonzepten mit dem Ziel, Übertherapien von Patienten mit günstigem Risiko zu vermeiden und alternative Therapieoptionen bei Patienten mit ungünstigem Risiko zu priorisieren.
- Beurteilung des Stellenwerts der autologen Stammzelltransplantation für ausgewählte Patienten mit Hochrisikoerkrankung.

15.8. Diagnostik und Therapie des Rezidivs

Die Leitliniengruppe sieht vorrangig Forschungsbedarf hinsichtlich folgender Themen:

- Identifizierung wirksamer Therapiestrategien für Patienten, die nicht auf eine initiale Immunchemotherapie ansprechen oder mit frühem Progress nach Erstlinientherapie.
- Definition von Subgruppen, die besonders oder kaum von molekular-zielgerichteten Therapien profitieren.
- Stellenwert der autologen und allogenen Stammzelltransplantation im Kontext moderner Therapieoptionen.
- Definition der optimalen Sequenz verschiedener Therapieoptionen.

15.9. Diagnostik und Therapie von Subgruppen

Die Leitliniengruppe sieht vorrangig Forschungsbedarf hinsichtlich folgender Themen:

Definition der klinischen Relevanz von Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen den verschiedenen Subgruppen und den typischen Formen des folliculären Lymphoms.

16. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	14
Tabelle 3: Abkürzungen.....	17
Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE	25
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	26
Tabelle 6: Konsensusstärke	26
Tabelle 7 Histologische Klassifikation folliculärer Lymphome	35
Tabelle 8: Risikofaktoren zur Bestimmung des FLIPI (nach [51])	46
Tabelle 9: Bestimmung der FLIPI-Risikogruppe und publizierte Daten zum 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) und 5-Jahres-progressionsfreien-Überleben (PFS) bei Patienten mit folliculärem Lymphom, die mit Immunchemotherapie als Erstlinientherapie behandelt wurden.....	46
Tabelle 10: Staging System nach Ann Arbor	57
Tabelle 11: Kriterien für den Befall einer Lokalisation (Staging System nach Lugano: [59])	58
Tabelle 12: Staging System nach Lugano: [59].....	59
Tabelle 13 Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente.....	61
Tabelle 14: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park [401]	149
Tabelle 15: Qualitätsindikatoren	156

17. Literaturverzeichnis

1. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. *Bmj*, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
2. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. *J Clin Epidemiol*, 2011. **64**(4): p. 401-6.
3. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)*. *J Clin Epidemiol*, 2011f. **64**(4): p. 407-15.
4. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. *J Clin Epidemiol*, 2011c. **64**(12): p. 1294-302.
5. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision*. *J Clin Epidemiol*, 2011a. **64**(12): p. 1283-93.
6. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. *J Clin Epidemiol*, 2011b. **64**(12): p. 1303-10.
7. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias*. *J Clin Epidemiol*, 2011d. **64**(12): p. 1277-82.
8. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence*. *J Clin Epidemiol*, 2011e. **64**(12): p. 1311-6.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
10. Koch-Institut, R., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017.
11. Shiels, M.S., et al., *The epidemic of non-Hodgkin lymphoma in the United States: disentangling the effect of HIV, 1992-2009*. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2013. **22**(6): p. 1069-1078.
12. Morton, L.M., et al., *Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001*. *Blood*, 2006. **107**(1): p. 265-276.
13. Robert Koch Institut (2010); Dr. Joachim Bertz, D.S.D., Dr. Jörg Haberland, Dr. Klaus Kraywinkel, Dr. Bärbel-Maria Kurth, Dr. Ute Wolf, *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI*. 2010.
14. Bosetti, C., et al., *Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic?* *International journal of cancer*, 2008. **123**(8): p. 1917-1923.
15. Sant, M., et al., *Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study*. *The Lancet. Oncology*, 2014. **15**(9): p. 931-942.
16. Pulte, D., et al., *Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century*. *Leukemia & lymphoma*, 2013. **54**(5): p. 979-985.
17. Herrinton, L.J., et al., *The incidence of non-Hodgkin's lymphoma and its histologic subtypes in Asian migrants to the United States and their descendants*. *Cancer causes & control : CCC*, 1996. **7**(2): p. 224-230.
18. Morton, L.M., et al., *Rationale and Design of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2014. **2014**(48): p. 1-14.
19. Linet, M.S., et al., *Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project*. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2014. **2014**(48): p. 26-40.
20. Goldin, L.R., et al., *Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes*. *British journal of haematology*, 2009. **146**(1): p. 91-94.
21. Brito-Zerón, P., et al., *Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome*. *Journal of hematology & oncology*, 2017. **10**(1): p. 90.
22. Castillo, J.J. and S. Dalia, *Cigarette smoking is associated with a small increase in the incidence of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of 24 observational studies*. *Leukemia & lymphoma*, 2012. **53**(10): p. 1911-1919.
23. Diver, W.R., et al., *The association between cigarette smoking and non-Hodgkin lymphoid neoplasms in a large US cohort study*. *Cancer causes & control : CCC*, 2012. **23**(8): p. 1231-1240.
24. Parker, A.S., et al., *Smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in a cohort of older women*. *Leukemia & lymphoma*, 2000. **37**(3-4): p. 341-349.

25. Baecklund, F., et al., *Possible Interaction Between Cigarette Smoking and HLA-DRB1 Variation in the Risk of Follicular Lymphoma*. American journal of epidemiology, 2017. **185**(8): p. 681–687.
26. Yang, T.O., et al., *Body size in early life and risk of lymphoid malignancies and histological subtypes in adulthood*. International journal of cancer, 2016. **139**(1): p. 42–49.
27. Skibola, C.F., et al., *A meta-analysis of genome-wide association studies of follicular lymphoma*. BMC genomics, 2012. **13**: p. 516.
28. Skibola, C.F., et al., *Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for follicular lymphoma outside the HLA region*. American journal of human genetics, 2014. **95**(4): p. 462–471.
29. Roulland, S., et al., *t(14;18) Translocation: A predictive blood biomarker for follicular lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014. **32**(13): p. 1347–1355.
30. Bell, D.A., Y. Liu, and G.A. Cortopassi, *Occurrence of bcl-2 oncogene translocation with increased frequency in the peripheral blood of heavy smokers*. Journal of the National Cancer Institute, 1995. **87**(3): p. 223–224.
31. Chiu, B.C.-H., et al., *Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma*. Blood, 2006. **108**(4): p. 1363–1369.
32. Weitmann, K., et al., *Influence of reproductive history and exogenous hormone use on prevalence and frequency of circulating t(14;18)-positive cells in a population-based cross-sectional study*. Cancer causes & control : CCC, 2015. **26**(3): p. 455–465.
33. Hedstrom, L., et al., *Modulation of enzyme specificity by site-directed mutagenesis*. Methods in enzymology, 1991. **202**: p. 671–687.
34. Alavanja, M.C.R., et al., *Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study*. PloS one, 2014. **9**(10): p. e109332.
35. Silver, S.R., et al., *Cancer incidence and metolachlor use in the Agricultural Health Study: An update*. International journal of cancer, 2015. **137**(11): p. 2630–2643.
36. Alexander, M., et al., *Pesticide use and LINE-1 methylation among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study*. Environmental epigenetics, 2017. **3**(2): p. dvx005.
37. Yang, J., et al., *Allergic conditions are not associated with the risk of non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. OncoTargets and therapy, 2017. **10**: p. 2189–2198.
38. Psaltopoulou, T., et al., *Alcohol consumption and risk of hematological malignancies: A meta-analysis of prospective studies*. International journal of cancer, 2018.
39. Ji, J., J. Sundquist, and K. Sundquist, *Alcohol consumption has a protective effect against hematological malignancies: a population-based study in Sweden including 420,489 individuals with alcohol use disorders*. Neoplasia (New York, N.Y.), 2014. **16**(3): p. 229–34, 234.e1.
40. Larfors, G., et al., *Parental Age and Risk of Lymphoid Neoplasms*. American journal of epidemiology, 2017. **186**(10): p. 1159–1167.
41. Melenotte, C., et al., *B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to Coxiella burnetii*. Blood, 2016. **127**(1): p. 113–121.
42. Schmidt, C., et al., *Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006-2009*. Leuk Lymphoma, 2015. **56**(3): p. 694–702.
43. Kukreti, V., et al., *Extranodal Follicular Lymphoma - a Retrospective Review and Comparison with Localized Nodal Follicular Lymphoma*. Blood, 2004. **104**(11): p. 1375–1375.
44. Frederiksen, J.K., et al., *Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma*. Arch Pathol Lab Med, 2015. **139**(2): p. 245–51.
45. Pugliese, N., et al., *Randomized comparison of power Doppler ultrasonography-guided core-needle biopsy with open surgical biopsy for the characterization of lymphadenopathies in patients with suspected lymphoma*. Ann Hematol, 2017. **96**(4): p. 627–637.
46. Dong, H.Y., et al., *Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: a retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry*. Mod Pathol, 2001. **14**(5): p. 472–81.
47. Swerdlow SH, et al., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Revised 4th Edition* WHO Classification of Tumours. Vol. 2. 2017, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
48. Johl, A., et al., *Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel*. Ann Hematol, 2016. **95**(8): p. 1281–6.
49. Strobbe, L., et al., *Evaluation of a panel of expert pathologists: review of the diagnosis and histological classification of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in a population-based cancer registry*. Leuk Lymphoma, 2014. **55**(5): p. 1018–22.

50. Laurent, C., et al., *Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network*. J Clin Oncol, 2017. **35**(18): p. 2008-2017.
51. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
52. Federico, M., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project*. J Clin Oncol, 2009. **27**(27): p. 4555-62.
53. Al-Tourah, A.J., et al., *Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5165-9.
54. Carbone, P.P., et al., *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. Cancer Res, 1971. **31**(11): p. 1860-1.
55. Stacchini, A., et al., *Flow cytometry in the bone marrow staging of mature B-cell neoplasms*. Cytometry B Clin Cytom, 2003. **54**(1): p. 10-8.
56. Schmidt, B., et al., *Bone marrow involvement in follicular lymphoma: comparison of histology and flow cytometry as staging procedures*. Leuk Lymphoma, 2006. **47**(9): p. 1857-62.
57. Iancu, D., et al., *Follicular lymphoma in staging bone marrow specimens: correlation of histologic findings with the results of flow cytometry immunophenotypic analysis*. Arch Pathol Lab Med, 2007. **131**(2): p. 282-7.
58. Merli, M., et al., *Assessment of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphomas: comparison between histology and flow cytometry*. Eur J Haematol, 2010. **85**(5): p. 405-15.
59. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol, 2014. **32**(27): p. 3059-68.
60. Senff, N.J., et al., *European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas*. Blood, 2008. **112**(5): p. 1600-9.
61. Dippel, E., et al., *S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016 - Teil 1: Klassifikation und Diagnostik (ICD10 C82 - C86)*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017. **15**(12): p. 1266-1273.
62. Fischer, T., et al., *Transformed follicular lymphoma*. Ann Hematol, 2018. **97**(1): p. 17-29.
63. Bodet-Milin, C., et al., *Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma*. Haematologica, 2008. **93**(3): p. 471-2.
64. Karam, M., et al., *Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas*. Cancer, 2006. **107**(1): p. 175-83.
65. Noy, A., et al., *The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)*. Ann Oncol, 2009. **20**(3): p. 508-12.
66. Schoder, H., et al., *Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(21): p. 4643-51.
67. Weiler-Sagie, M., et al., *(18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients*. J Nucl Med, 2010. **51**(1): p. 25-30.
68. Luminari, S., et al., *The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL)*. Ann Oncol, 2014. **25**(2): p. 442-7.
69. Decoster, L., et al., *Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations*. Ann Oncol, 2015. **26**(2): p. 288-300.
70. Wildiers, H., et al., *International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2595-603.
71. Magnuson, A., et al., *Geriatric assessment with management in cancer care: Current evidence and potential mechanisms for future research*. J Geriatr Oncol, 2016. **7**(4): p. 242-8.
72. Jolly, T.A., et al., *Geriatric assessment-identified deficits in older cancer patients with normal performance status*. Oncologist, 2015. **20**(4): p. 379-85.
73. Hurria, A., et al., *Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer*. J Clin Oncol, 2016. **34**(20): p. 2366-71.
74. Lee, S.J., et al., *Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults*. JAMA, 2006. **295**(7): p. 801-8.
75. Hamaker, M.E., M.C. Prins, and R. Stauder, *The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review*. Leuk Res, 2014. **38**(3): p. 275-83.
76. Hamaker, M.E., et al., *The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients--a systematic review*. Acta Oncol, 2014. **53**(3): p. 289-96.

77. Nooka, A.K., et al., *Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(2): p. 441-8.
78. Press, O.W., et al., *A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab*. *Clin Cancer Res*, 2013. **19**(23): p. 6624-32.
79. Bachy, E., et al., *A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy*. *Blood*, 2018. **132**(1): p. 49-58.
80. Casulo, C., *Prognostic factors in follicular lymphoma: new tools to personalize risk*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016. **2016**(1): p. 269-276.
81. Kridel, R., L.H. Sehn, and R.D. Gascoyne, *Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented?* *Blood*, 2017. **130**(3): p. 258-266.
82. Fend, F. and L. Quintanilla-Martinez, *Assessing the prognostic impact of immune cell infiltrates in follicular lymphoma*. *Haematologica*, 2014. **99**(4): p. 599-602.
83. Weigert, O. and D.M. Weinstock, *The promises and challenges of using gene mutations for patient stratification in follicular lymphoma*. *Blood*, 2017. **130**(13): p. 1491-1498.
84. Pastore, A., et al., *Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(9): p. 1111-1122.
85. Ballman, K.V., *Biomarker: Predictive or Prognostic?* *J Clin Oncol*, 2015. **33**(33): p. 3968-71.
86. Elstrom, R., et al., *Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification*. *Blood*, 2003. **101**(10): p. 3875-6.
87. Wirth, A., et al., *Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **71**(1): p. 213-9.
88. Fueger, B.J., et al., *Comparison of CT, PET, and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma*. *Mol Imaging Biol*, 2009. **11**(4): p. 269-74.
89. Barrington, S.F., et al., *Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(27): p. 3048-58.
90. Luminari, S., et al., *The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLLO5 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(8): p. 2108-12.
91. Chen, Y.K., et al., *F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis*. *Clin Nucl Med*, 2011. **36**(7): p. 553-9.
92. Cho, S.F., et al., *Utilization of 18F-FDG PET/CT as a staging tool in patients with newly diagnosed lymphoma*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015. **31**(3): p. 130-7.
93. Ngeow, J.Y., et al., *High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(9): p. 1543-7.
94. Ujjani, C.S., et al., *(18) F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma*. *British Journal of Haematology*, 2016. **174**(3): p. 410-6.
95. Adams, H.J., et al., *Utility of quantitative FDG-PET/CT for the detection of bone marrow involvement in follicular lymphoma: a histopathological correlation study*. *Skeletal Radiol*, 2014. **43**(9): p. 1231-6.
96. Perry, C., et al., *The Value of PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Patients With Follicular Lymphoma*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(9): p. e2910.
97. Le Dortz, L., et al., *Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(12): p. 2307-14.
98. Janikova, A., et al., *Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma?* *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008. **8**(5): p. 287-93.
99. Metser, U., et al., *[(18) F]-FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma: A prospective multicenter PET registry study*. *Cancer*, 2017. **123**(15): p. 2860-2866.
100. Meignan, M., et al., *Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies*. *J Clin Oncol*, 2016.
101. Trotman, J., et al., *Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants*. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(23): p. 3194-200.
102. Dupuis, J., et al., *Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with*

- immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS.* J Clin Oncol, 2012. **30**(35): p. 4317-22.
103. Bishu, S., et al., *Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma.* Leuk Lymphoma, 2007. **48**(8): p. 1548-55.
104. Lu, Z., et al., *The prognostic value of mid- and post-treatment [(18)F]fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in indolent follicular lymphoma.* Ann Nucl Med, 2014. **28**(8): p. 805-11.
105. Adams, H.J., R.A. Nievelstein, and T.C. Kwee, *Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review.* Ann Hematol, 2016. **95**(1): p. 11-8.
106. Pyo, J., et al., *End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis.* Clinical Cancer Research, 2013. **19**(23): p. 6566-77.
107. Trotman, J., et al., *Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies.[Erratum appears in Lancet Haematol. 2014 Oct;1(1):e16; PMID: 27030063].* The Lancet Haematology, 2014. **1**(1): p. e17-27.
108. Wong-Sefidan, I., et al., *[18F] Positron emission tomography response after rituximab-containing induction therapy in follicular lymphoma is an independent predictor of survival after adjustment for FLIPI in academic and community-based practice.* Leuk Lymphoma, 2016: p. 1-7.
109. Trotman J, B.S., Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, et al., *Prognostic value of end of induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma in the randomised, open-label, phase 3 GALLIUM study.* Lancet Oncol (in press), 2018.
110. Gomez Leon, N., et al., *Multicenter Comparison of Contrast-Enhanced FDG PET/CT and 64-Slice Multi-Detector-Row CT for Initial Staging and Response Evaluation at the End of Treatment in Patients With Lymphoma.* Clin Nucl Med, 2017.
111. Lopci, E., et al., *FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(5): p. 864-71.
112. Ulaner, G.A., et al., *False-Positive [18F]fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes on positron emission tomography-computed tomography after allogeneic but not autologous stem-cell transplantation in patients with lymphoma.* J Clin Oncol, 2014. **32**(1): p. 51-6.
113. Kostakoglu, L., et al., *FDG-PET is prognostic and predictive for progression-free survival in relapsed follicular lymphoma: exploratory analysis of the GAUSS study.* Leuk Lymphoma, 2016: p. 1-10.
114. Pott, C., et al., *MRD detection in B-cell non-Hodgkin lymphomas using Ig gene rearrangements and chromosomal translocations as targets for real-time quantitative PCR.* Methods Mol Biol, 2013. **971**: p. 175-200.
115. Lobetti-Bodoni, C., et al., *Clinical implications and prognostic role of minimal residual disease detection in follicular lymphoma.* Ther Adv Hematol, 2013. **4**(3): p. 189-98.
116. van der Velden, V.H., et al., *Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data.* Leukemia, 2007. **21**(4): p. 604-11.
117. Painter, D., et al., *The clinical impact of staging bone marrow examination on treatment decisions and prognostic assessment of lymphoma patients.* Br J Haematol, 2015. **170**(2): p. 175-8.
118. Rambaldi, A., et al., *Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma.* Blood, 2005. **105**(9): p. 3428-33.
119. Zohren, F., et al., *Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy.* Blood, 2015. **126**(12): p. 1407-14.
120. Pulsoni, A., et al., *Stage I/II follicular lymphoma: spread of bcl-2/IgH+ cells in blood and bone marrow from primary site of disease and possibility of clearance after involved field radiotherapy.* Br J Haematol, 2007. **137**(3): p. 216-20.
121. Herfarth, K., et al., *Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma.* HemaSphere, 2018. **2**(6).
122. Pott, C., et al., *Minimal Residual Disease in Patients with Follicular Lymphoma Treated with Obinutuzumab or Rituximab As First-Line Induction Immunochemotherapy and Maintenance in the Phase 3 GALLIUM Study.* Blood, 2016. **128**(22): p. 613-613.
123. Galimberti, S., et al., *Minimal residual disease after conventional treatment significantly impacts on progression-free survival of patients with follicular lymphoma: the FIL FOLL05 trial.* Clin Cancer Res, 2014. **20**(24): p. 6398-405.

124. Hirt, C., et al., *Rapid and sustained clearance of circulating lymphoma cells after chemotherapy plus rituximab: clinical significance of quantitative t(14;18) PCR monitoring in advanced stage follicular lymphoma patients*. Br J Haematol, 2008. **141**(5): p. 631-40.
125. Pott, C., et al., *Minimal Residual Disease Response at End of Induction and during Maintenance Correlates with Updated Outcome in the Phase III GALLIUM Study of Obinutuzumab- or Rituximab-Based Immunochemotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients*. Blood, 2018. **132**(Suppl 1): p. 396-396.
126. Ladetto, M., et al., *Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage*. Blood, 2008. **111**(8): p. 4004-13.
127. Ladetto, M., et al., *Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program*. Blood, 2013. **122**(23): p. 3759-66.
128. Pott, C., et al., *Analysis of Minimal Residual Disease in Follicular Lymphoma Patients in Gadolin, a Phase III Study of Obinutuzumab Plus Bendamustine Versus Bendamustine in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*. Blood, 2015. **126**(23): p. 3978-3978.
129. Brice, P., et al., *Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 1110-7.
130. Setting, I.o.M.C.o.P.S.t.C.P.F.i.a.C., *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, in Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*, N.E. Adler and A.E.K. Page, Editors. 2008, National Academies Press (US): Washington (DC).
131. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL. 2014 26.03.2019*; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
132. Kusch, M., et al., *[Integrated psychooncology: implementation of psychooncological health care at the Center for Integrated Oncology Cologne - Bonn]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(46): p. 2357-60.
133. Kusch, M., H. Labouvie, and B. Hein-Nau, *Klinische Psychoonkologie*. 2013, Heidelberg: Springer.
134. Pirl, W.F., et al., *Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force*. Cancer, 2014. **120**(19): p. 2946-54.
135. Donovan, K.A., et al., *Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science*. Psychooncology, 2014. **23**(3): p. 241-50.
136. Andersen, B.L., et al., *Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation*. J Clin Oncol, 2014. **32**(15): p. 1605-19.
137. Herrmann, C., et al., *HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Testdokumentation und Handanweisung*. 1993, Huber: Bern.
138. Holland, J., et al., *Psycho-Oncology 2nd Edition*. 2 ed. 2010, New York: Oxford University Press.
139. Brintzenhofe-Szoc, K.M., et al., *Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type*. Psychosomatics, 2009. **50**(4): p. 383-91.
140. Mitchell, A.J., et al., *Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies*. Lancet Oncol, 2011. **12**(2): p. 160-74.
141. Wise, T., M. Biondi, and A. Costantini, *Psycho-Oncology*. First ed. 2013, Arlington: American Psychiatric Publishing.
142. Holland, J.C. and T.R. Weiss, *History of psycho-oncology*, in *Psycho-oncology, 2nd ed*. 2010, Oxford University Press: New York, NY, US. p. 3-12.
143. Oerlemans, S., et al., *The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry*. J Cancer Surviv, 2014. **8**(4): p. 555-64.
144. Gascon, P., et al., *Fatigue- and health-related quality-of-life in anemic patients with lymphoma or multiple myeloma*. Support Care Cancer, 2018. **26**(4): p. 1253-1264.
145. Guideline of the DGGG, D.a.D.S.k.-L., *Fertility preservation for patients with malignant disease*. AWMF Registry No.015/082, 2017.

146. Paradisi, R., et al., *High cytokine expression and reduced ovarian reserve in patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin lymphoma*. *Fertil Steril*, 2016. **106**(5): p. 1176-1182.
147. Lawrenz, B., et al., *Reduced pretreatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non-Hodgkin-lymphoma--evaluation by using antimullerian hormone and retrieved oocytes*. *Fertil Steril*, 2012. **98**(1): p. 141-4.
148. van der Kaaij, M.A., et al., *Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials*. *Haematologica*, 2009. **94**(12): p. 1691-7.
149. Bahadur, G., et al., *Semen quality before and after gonadotoxic treatment*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(3): p. 774-81.
150. Wallace, W.H., A.B. Thomson, and T.W. Kelsey, *The radiosensitivity of the human oocyte*. *Hum Reprod*, 2003. **18**(1): p. 117-21.
151. Teh, W.T., et al., *The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes*. *Biomed Res Int*, 2014. **2014**: p. 482968.
152. Lambertini, M., et al., *Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting*. *BMC Med*, 2016. **14**: p. 1.
153. Hwang, S., et al., *Feasibility assessment for tailoring preservation of segment VIII hepatic vein during left liver graft procurement*. *Hepatogastroenterology*, 2006. **53**(72): p. 928-32.
154. Elis, A., et al., *Fertility status among women treated for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2006. **47**(4): p. 623-7.
155. Meirow, D., *Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers*. *Leuk Lymphoma*, 1999. **33**(1-2): p. 65-76.
156. Franchi-Rezgui, P., et al., *Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas*. *Hematol J*, 2003. **4**(2): p. 116-20.
157. Meissner, J., et al., *Parenthood in long-term survivors after CHOP with or without etoposide treatment for aggressive lymphoma*. *Br J Haematol*, 2014. **166**(4): p. 612-5.
158. Meissner, J., et al., *Long-term ovarian function in women treated with CHOP or CHOP plus etoposide for aggressive lymphoma*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(8): p. 1771-6.
159. Muller, U. and R.A. Stahel, *Gonadal function after MACOP-B or VACOP-B with or without dose intensification and ABMT in young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*, 1993. **4**(5): p. 399-402.
160. Bokemeyer, C., et al., *Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Hematol*, 1994. **68**(3): p. 105-10.
161. Meistrich, M.L., *Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans*. *Fertil Steril*, 2013. **100**(5): p. 1180-6.
162. Jahnukainen, K., et al., *Testicular function and fertility preservation in male cancer patients*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011. **25**(2): p. 287-302.
163. Silber, S.J., *The use of epididymal sperm for the treatment of male infertility*. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1997. **11**(4): p. 739-52.
164. Meistrich, M.L., et al., *Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(12): p. 3488-95.
165. Choy, J.T. and R.E. Brannigan, *The determination of reproductive safety in men during and after cancer treatment*. *Fertil Steril*, 2013. **100**(5): p. 1187-91.
166. Chatterjee, R., et al., *Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia*. *Hum Reprod*, 2000. **15**(4): p. 762-6.
167. Byrne, P.A., *Health care decisions*. *Linacre Q*, 1998. **65**(3): p. 52-8.
168. Schuring, A.N., et al., *Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation*. *Arch Gynecol Obstet*, 2018. **297**(1): p. 241-255.
169. Dittrich, R., et al., *Fertility Preservation for Patients with Malignant Disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) - Recommendations and Statements for Girls and Women*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018. **78**(6): p. 567-584.
170. von Wolff, M., et al., *Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques*. *Arch Gynecol Obstet*, 2018. **297**(1): p. 257-267.
171. Kliesch, S., et al., *Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies*. *Med Pediatr Oncol*, 1996. **26**(1): p. 20-7.
172. Kamischke, A., et al., *Cryopreservation of sperm from adolescents and adults with malignancies*. *J Androl*, 2004. **25**(4): p. 586-92.

173. Daudin, M., et al., *Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS)*. *Fertility and Sterility*. **103**(2): p. 478-486.e1.
174. Colpi, G.M., et al., *Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study*. *Reprod Biomed Online*, 2009. **18**(3): p. 315-9.
175. Kliesch, S., et al., *Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve*, in *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, E. Nieschlag, H.M. Behre, and S. Nieschlag, Editors. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 515-531.
176. Albers, P., et al., *Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update*. *Eur Urol*, 2015. **68**(6): p. 1054-68.
177. MacManus, M., et al., *Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03*. *J Clin Oncol*, 2018: p. JCO2018779892.
178. Ruella, M., et al., *Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. **94**(4): p. 783-91.
179. Advani, R., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, *Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(8): p. 1454-9.
180. Vargo, J.A., et al., *What is the optimal management of early-stage low-grade follicular lymphoma in the modern era?* *Cancer*, 2015. **121**(18): p. 3325-34.
181. Friedberg, J.W., et al., *Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(27): p. 3368-75.
182. Lowry, L., 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.
183. M. Engelhard, M.U., M. Hansmann, M. Stuschke, *Follicular Lymphoma: Curability By Radiotherapy In Limited Stage Nodal Disease? Updated Results Of a Randomized Trial*. *Annals of Oncology*, 2011. **22**(suppl_4): p. iv90-iv91.
184. Mac Manus, M.P. and R.T. Hoppe, *Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(4): p. 1282-90.
185. Engelhard, M., M. Unterhalt, M. L. Hansmann and M. Stuschke, *Follicular lymphoma: Final results of the randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease*. 2013, *Strahlentherapie und Onkologie*.
186. Witzens-Harig, M., et al., *Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial*. *BMC Cancer*, 2011. **11**: p. 87.
187. Illidge, T., et al., *Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. **89**(1): p. 49-58.
188. Stuschke, M., et al., *Extended field and total central lymphatic radiotherapy in the treatment of early stage lymph node centroblastic-centrocytic lymphomas: results of a prospective multicenter study*. *Study Group NHL-fruhe Stadien*. *Cancer*, 1997. **80**(12): p. 2273-84.
189. Hoskin, P.J., et al., *4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 457-63.
190. Herfarth, K. and L. König, *[Radiation therapy (4 Gy vs. 24 Gy) in patients with indolent non-Hodgkins lymphoma: Results of the FORT Study]*. *Strahlenther Onkol*, 2014. **190**(11): p. 1084-5.
191. Ardeschna, K.M., et al., *Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2003. **362**(9383): p. 516-22.
192. Martinelli, G., et al., *Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(29): p. 4480-4.
193. Ardeschna, K.M., et al., *Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 424-35.
194. Nastoupil, L.J., et al., *Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era*. *Br J Haematol*, 2016. **172**(5): p. 724-34.
195. Colombat, P., et al., *Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(9): p. 2380-5.

196. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v83-v90.
197. Hiddemann, W., et al., *Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. Blood, 2005. **106**(12): p. 3725-32.
198. Herold, M., et al., *Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 1986-92.
199. Marcus, R., et al., *Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(28): p. 4579-86.
200. Salles, G., et al., *Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study*. Blood, 2008. **112**(13): p. 4824-31.
201. Marcus, R., et al., *CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma*. Blood, 2005. **105**(4): p. 1417-23.
202. Karlin, L. and B. Coiffier, *Ofatumumab in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas*. Expert Opin Biol Ther, 2015. **15**(7): p. 1085-91.
203. Marcus, R., et al., *Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma*. N Engl J Med, 2017. **377**(14): p. 1331-1344.
204. Launonen, A., et al., *Early Disease Progression Predicts Poorer Survival in Patients with Follicular Lymphoma (FL) in the GALLIUM Study*. Blood, 2017. **130**(Suppl 1): p. 1490-1490.
205. Seymour, J.F., et al., *Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression*. Haematologica, 2018.
206. Jurczak, W., et al., *Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study*. Lancet Haematol, 2017. **4**(8): p. e350-e361.
207. Kim, W.S., et al., *Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 compared with rituximab in patients with previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, non-inferiority phase 3 trial*. Lancet Haematol, 2017. **4**(8): p. e362-e373.
208. Ogura, M., et al., *Efficacy, pharmacokinetics, and safety of the biosimilar CT-P10 in comparison with rituximab in patients with previously untreated low-tumour-burden follicular lymphoma: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial*. Lancet Haematol, 2018. **5**(11): p. e543-e553.
209. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1203-10.
210. Flinn, I.W., et al., *Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGTH study*. Blood, 2014. **123**(19): p. 2944-52.
211. Grigg, A., et al., *Safety and efficacy of obinutuzumab with CHOP or bendamustine in previously untreated follicular lymphoma*. Haematologica, 2017. **102**(4): p. 765-772.
212. Hiddemann, W., et al., *Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety*. J Clin Oncol, 2018. **36**(23): p. 2395-2404.
213. Federico, M., et al., *R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi*. J Clin Oncol, 2013. **31**(12): p. 1506-13.
214. Luminari, S., et al., *Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma*. J Clin Oncol, 2018. **36**(7): p. 689-696.
215. Ghielmini, M., et al., *Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)*. Ann Oncol, 2005. **16**(10): p. 1675-82.
216. Kahl, B.S., et al., *Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402*. J Clin Oncol, 2014. **32**(28): p. 3096-102.

217. Taverna, C., et al., *Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03*. J Clin Oncol, 2016. **34**(5): p. 495-500.
218. Williams, M.E., et al., *Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402*. Br J Haematol, 2016. **173**(6): p. 867-75.
219. Fowler, N.H., et al., *Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1311-8.
220. Martin, P., et al., *A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance)*. Ann Oncol, 2017. **28**(11): p. 2806-2812.
221. Morschhauser, F., et al., *Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma*. N Engl J Med, 2018. **379**(10): p. 934-947.
222. Vidal, L., et al., *Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis*. Eur J Cancer, 2017. **76**: p. 216-225.
223. Salles, G., et al., *Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **377**(9759): p. 42-51.
224. Salles, G.A., et al., *Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years*. Blood, 2017. **130**(Suppl 1): p. 486-486.
225. Hoster, E., et al., *RITUXIMAB MAINTENANCE VERSUS OBSERVATION AFTER IMMUNOCHEMOTHERAPY (R-CHOP, R-MCP, R-FCM) IN PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA: A RANDOMISED TRIAL OF GLSG AND OSHO*. Hematological Oncology, 2017. **35**(S2): p. 32-32.
226. Rummel, M.J., et al., *Four Versus Two Years of Rituximab Maintenance (R-maintenance) Following Bendamustine Plus Rituximab (B-R): Initial Results of a Prospective, Randomized Multicenter Phase 3 Study in First-Line Follicular Lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN study)*. Blood, 2017. **130**(Suppl 1): p. 483-483.
227. Davies, A., et al., *Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Haematol, 2017. **4**(6): p. e272-e282.
228. Casulo, C., et al., *Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study*. J Clin Oncol, 2015. **33**(23): p. 2516-22.
229. Baldo, P., et al., *Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD004629.
230. Rohatiner, A.Z., et al., *Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(10): p. 2215-23.
231. Morschhauser, F., et al., *90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(16): p. 1977-83.
232. Shadman, M., et al., *Continued Excellent Outcomes in Previously Untreated Patients With Follicular Lymphoma After Treatment With CHOP Plus Rituximab or CHOP Plus (131I)-Tositumomab: Long-Term Follow-Up of Phase III Randomized Study SWOG-S0016*. J Clin Oncol, 2018. **36**(7): p. 697-703.
233. Canales, M.A., et al., *A Randomized Phase II Study Comparing Consolidation With a Single Dose Of ⁹⁰Y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) (Z) Vs. Maintenance With Rituximab (R) For Two Years In Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma (FL) Responding To R-CHOP. Preliminary Results At 36 Months From Randomization*. Blood, 2013. **122**(21): p. 369-369.
234. Freedman, A., et al., *Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut-T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(18): p. 3036-43.
235. Levy, R., et al., *Active idiotypic vaccination versus control immunotherapy for follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2014. **32**(17): p. 1797-803.
236. Schuster, S.J., et al., *Vaccination with patient-specific tumor-derived antigen in first remission improves disease-free survival in follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(20): p. 2787-94.
237. Schaaf, M., et al., *High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. CD007678.

238. Lenz, G., et al., *Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Blood*, 2004. **104**(9): p. 2667-74.
239. Sebban, C., et al., *Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*. *Blood*, 2006. **108**(8): p. 2540-4.
240. Gyan, E., et al., *High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years*. *Blood*, 2009. **113**(5): p. 995-1001.
241. Bermudez, G., et al., *Incidental and Isolated Follicular Lymphoma In Situ and Mantle Cell Lymphoma In Situ Lack Clinical Significance*. *Am J Surg Pathol*, 2016. **40**(7): p. 943-9.
242. Jegalian, A.G., et al., *Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma*. *Blood*, 2011. **118**(11): p. 2976-84.
243. Koch, K., et al., *Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(7): p. 1323-9.
244. Yuan, J., et al., *Rituximab Improves the Outcome of Patients With Grade 3 Follicular Lymphoma Receiving Anthracycline-Based Therapy*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017. **17**(8): p. 488-497 e2.
245. Swerdlow, S.H., et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. WHO Classification of Tumours. Vol. 2. 2008, Lyon: IARC.
246. Wahlin, B.E., et al., *Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times*. *Br J Haematol*, 2012. **156**(2): p. 225-33.
247. Martinelli, G., et al., *Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(12): p. 1993-9.
248. Bacon, C.M., et al., *Follicular lymphoma of the thyroid gland*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(1): p. 22-34.
249. Rasmussen, P.K., et al., *Follicular lymphoma of the ocular adnexal region: a nation-based study*. *Acta Ophthalmol*, 2015. **93**(2): p. 184-91.
250. Goodlad, J.R., et al., *Extranodal follicular lymphoma: a clinicopathological and genetic analysis of 15 cases arising at non-cutaneous extranodal sites*. *Histopathology*, 2004. **44**(3): p. 268-76.
251. Dippel E, et al. *S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016*. 2017 02.05.2019]; AWMF-Register Nr. 032/027:[Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-027.html>.
252. König, L., et al., *Radiotherapy of indolent orbital lymphomas : Two radiation concepts*. *Strahlenther Onkol*, 2016. **192**(6): p. 414-21.
253. König, L., et al., *Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4Gy in patients with low-grade lymphomas*. *Strahlenther Onkol*, 2018. **194**(5): p. 454-461.
254. Fasola, C.E., et al., *Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. **86**(5): p. 930-5.
255. Yoshino, T., et al., *Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum*. *Am J Surg Pathol*, 2000. **24**(5): p. 688-93.
256. Harada, A., et al., *Radiation therapy for localized duodenal low-grade follicular lymphoma*. *J Radiat Res*, 2016. **57**(4): p. 412-7.
257. Schmatz, A.I., et al., *Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(11): p. 1445-51.
258. Shia, J., et al., *Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(2): p. 216-24.
259. Damaj, G., et al., *Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review*. *Ann Oncol*, 2003. **14**(4): p. 623-9.
260. Mori, M., et al., *The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma*. *Ann Oncol*, 2010. **21**(7): p. 1500-5.
261. Mirza, I., et al., *Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathologic, immunophenotypic, and molecular features*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(3): p. 647-55.
262. Senff, N.J., et al., *Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(12): p. 1581-7.

263. Zinzani, P.L., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas*. J Clin Oncol, 2006. **24**(9): p. 1376-82.
264. Senff, N.J., et al., *Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification*. Arch Dermatol, 2007. **143**(12): p. 1520-6.
265. Brandenburg, A., et al., *Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas*. Br J Dermatol, 2013. **169**(5): p. 1126-32.
266. Liu, Q., et al., *Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(3): p. 333-43.
267. Louissaint, A., Jr., et al., *Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations*. Blood, 2016. **128**(8): p. 1093-100.
268. Attarbaschi, A., et al., *Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "Watch and wait" strategy after complete resection*. Ann Hematol, 2013. **92**(11): p. 1537-41.
269. Link, B.K., et al., *Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource*. J Clin Oncol, 2013. **31**(26): p. 3272-8.
270. Wagner-Johnston, N.D., et al., *Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS)*. Blood, 2015. **126**(7): p. 851-7.
271. Sarkozy, C., et al., *Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial*. J Clin Oncol, 2016. **34**(22): p. 2575-82.
272. Federico, M., et al., *Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis*. Lancet Haematol, 2018. **5**(8): p. e359-e367.
273. Gleeson, M., et al., *Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003-2013*. Leuk Lymphoma, 2017. **58**(8): p. 1805-1813.
274. Lerch, K., et al., *Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma: a retrospective multicentre analysis*. Ann Hematol, 2015. **94**(6): p. 981-8.
275. Villa, D., et al., *Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group*. J Clin Oncol, 2013. **31**(9): p. 1164-71.
276. Ban-Hoefen, M., et al., *Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database*. Br J Haematol, 2013. **163**(4): p. 487-95.
277. Villa, D., et al., *Outcome of patients with transformed indolent non-Hodgkin lymphoma referred for autologous stem-cell transplantation*. Ann Oncol, 2013. **24**(6): p. 1603-9.
278. Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts. 2016; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
279. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions*. N Engl J Med, 2014. **370**(12): p. 1101-10.
280. Fischer, K., et al., *Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. N Engl J Med, 2019. **380**(23): p. 2225-2236.
281. Gopal, A.K., et al., *PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma*. N Engl J Med, 2014. **370**(11): p. 1008-18.
282. Friedberg, J.W., et al., *Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1202-8.
283. Hiddemann, W. and B.D. Cheson, *How we manage follicular lymphoma*. Leukemia, 2014. **28**(7): p. 1388-95.
284. Bastion, Y., et al., *Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients*. J Clin Oncol, 1997. **15**(4): p. 1587-94.
285. Maurer, M.J., et al., *Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma*. Am J Hematol, 2016. **91**(11): p. 1096-1101.
286. Casulo, C., et al., *Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials*. Blood, 2017. **130**(Suppl 1): p. 412-412.
287. van Oers, M.H., et al., *Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial*. Blood, 2006. **108**(10): p. 3295-301.

288. Radford, J., et al., *Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000)*. *Blood*, 2013. **122**(7): p. 1137-43.
289. Sehn, L.H., et al., *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *Lancet Oncology*, 2016. **17**(8): p. 1081-93.
290. Jurinovic, V., et al., *Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(6): p. 1172-1179.
291. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(15): p. 3383-9.
292. Matsumoto, K., et al., *A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study*. *Int J Hematol*, 2015. **101**(6): p. 554-62.
293. Weide, R., et al., *Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions*. *Leuk Lymphoma*, 2013. **54**(8): p. 1640-6.
294. Morschhauser, F., et al., *Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naive, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS)*. *Cancer*, 2010. **116**(18): p. 4299-308.
295. Forstpointner, R., et al., *The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Blood*, 2004. **104**(10): p. 3064-71.
296. Davis, T.A., et al., *Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(17): p. 3135-43.
297. Sehn, L.H., et al., *Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(30): p. 3467-74.
298. Tobinai, K., et al., *Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study*. *Cancer Sci*, 2011. **102**(9): p. 1698-705.
299. Witzig, T.E., et al., *Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(15): p. 3262-9.
300. Witzig, T.E., et al., *Randomized Controlled Trial of Yttrium-90-Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. **20**(10): p. 2453-2463.
301. Witzig, T.E., et al., *Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(10): p. 2453-63.
302. Salles, G., et al., *Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study*. *Haematologica*, 2016. **15**: p. 15.
303. Eyre, T.A., et al., *Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma*. *Br J Haematol*, 2018. **181**(4): p. 555-559.
304. Salles, G., et al., *Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study*. *Haematologica*, 2017. **102**(4): p. e156-e159.
305. Leonard, J.P., et al., *Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance)*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(31): p. 3635-40.
306. Witzig, T.E., et al., *Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(32): p. 5404-9.
307. Leonard, J.P., et al., *AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2019: p. JCO1900010.

308. Andorsky, D.J., et al., *Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL)*. J Clin Oncol, 2017. 35(suppl; abstr 7502).
309. Bartlett, N.L., et al., *Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial*. Blood, 2018. 131(2): p. 182-190.
310. Gopal, A.K., et al., *Ibrutinib as Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results From the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study*. J Clin Oncol, 2018. 36(23): p. 2405-2412.
311. Lesokhin, A.M., et al., *Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study*. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(23): p. 2698-704.
312. Dreyling, M., et al., *Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma*. Ann Oncol, 2017. 28(9): p. 2169-2178.
313. Zinzani, P., et al., *DYNAMO: a PHASE 2 STUDY DEMONSTRATING THE CLINICAL ACTIVITY OF DUVELISIB IN PATIENTS WITH DOUBLE-REFRACTORY INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA*. Hematological Oncology, 2017. 35(S2): p. 69-70.
314. Fowler, N., et al., *Ibrutinib Combined with Rituximab in Treatment-Naive Patients with Follicular Lymphoma: Arm 1 + Arm 2 Results from a Multicenter, Open-Label Phase 2 Study*. Blood, 2016. 128(22): p. 1804-1804.
315. Davids, M.S., et al., *Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma*. J Clin Oncol, 2017. 35(8): p. 826-833.
316. Swinnen, L.J., et al., *VENETOCLAX (VEN), BENDAMUSTINE (B) AND RITUXIMAB (R) IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL): FINAL RESULTS OF a PHASE I STUDY*. Hematological Oncology, 2017. 35(S2): p. 90-90.
317. Zinzani, P.L., et al., *Phase 2 Study of Venetoclax Plus Rituximab or Randomized Ven Plus Bendamustine+Rituximab (BR) Versus BR in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Interim Data*. Blood, 2016. 128(22): p. 617-617.
318. Nastoupil, L.J., et al., *HIGH RESPONSE RATES WITH PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA: INTERIM RESULTS OF AN OPEN-LABEL, PHASE II STUDY*. Hematological Oncology, 2017. 35(S2): p. 120-121.
319. Vidal, L., et al., *Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials*. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(23): p. 1799-806.
320. van Oers, M.H., et al., *Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study*. J Clin Oncol, 2010. 28(17): p. 2853-8.
321. Ghielmini, M., et al., *Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule*. Blood, 2004. 103(12): p. 4416-23.
322. Yahalom, J., *Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules*. Curr Treat Options Oncol, 2014. 15(2): p. 262-8.
323. Yahalom, J., et al., *Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 92(1): p. 11-31.
324. Haas, R.L., et al., *High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas*. J Clin Oncol, 2003. 21(13): p. 2474-80.
325. Schmidberger, H. and S. Hey-Koch, *Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen*. Der Onkologe, 2015. 21(10): p. 913-924.
326. Schouten, H.C., et al., *High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial*. J Clin Oncol, 2003. 21(21): p. 3918-27.
327. Sebban, C., et al., *Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study*. J Clin Oncol, 2008. 26(21): p. 3614-20.
328. Le Gouill, S., et al., *Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study*. Haematologica, 2011. 96(8): p. 1128-35.
329. Evens, A.M., et al., *Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project*. Cancer, 2013. 119(20): p. 3662-71.
330. Casulo, C., et al., *Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017.

331. Jimenez-Ubieto, A., et al., *Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma*. *Cancer Med*, 2017. **6**(12): p. 2766-2774.
332. Montoto, S., et al., *Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party*. *Haematologica*, 2013. **98**(7): p. 1014-21.
333. Casulo, C., et al., *Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(6): p. 1163-1171.
334. Pettengell, R., et al., *Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(13): p. 1624-30.
335. Rohatiner, A.Z., et al., *Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(18): p. 2554-9.
336. Kornacker, M., et al., *Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(4): p. 722-8.
337. Metzner, B., et al., *Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(6): p. 1609-15.
338. Pettengell, R., et al., *DURABLE BENEFIT OF RITUXIMAB MAINTENANCE POST-AUTOGRAFT IN PATIENTS WITH RELAPSED FOLLICULAR LYMPHOMA: 12-YEAR FOLLOW-UP OF THE EBMT LYMPHOMA WORKING PARTY LYM1 TRIAL*. *Hematological Oncology*, 2017. **35**(S2): p. 32-33.
339. Montoto, S., et al., *Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study*. *Leukemia*, 2007. **21**(11): p. 2324-31.
340. El-Najjar, I., et al., *The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(11): p. 2224-9.
341. Bento, L., et al., *Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party*. *Bone Marrow Transplant*, 2017. **52**(8): p. 1120-1125.
342. Robinson, S.P., et al., *The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT*. *Bone Marrow Transplant*, 2013. **48**(11): p. 1409-14.
343. Urbano-Ispizua, A., et al., *The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(10): p. 1746-53.
344. Sureda, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR*. *Cancer*, 2018. **124**(8): p. 1733-1742.
345. Robinson, S.P., et al., *Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT*. *Ann Oncol*, 2016.
346. Hari, P., et al., *Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008. **14**(2): p. 236-45.
347. Heinzlmann, F., et al., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas*. *Bone Marrow Transplant*, 2016. **51**(5): p. 654-62.
348. Hamadani, M. and M.M. Horowitz, *Allogeneic Transplantation for Follicular Lymphoma: Does One Size Fit All?* *J Oncol Pract*, 2017. **13**(12): p. 798-806.
349. Epperla, N., et al., *Fludarabine and Busulfan versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab as Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Transplantation in Follicular Lymphoma*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. **24**(1): p. 78-85.
350. Laport, G.G., et al., *Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. **22**(8): p. 1440-1448.

351. Corradini, P., et al., *Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome*. *Leukemia*, 2007. **21**(11): p. 2316-23.
352. Rezvani, A.R., et al., *Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(2): p. 211-7.
353. Delgado, J., et al., *The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma*. *Leukemia*, 2011. **25**(3): p. 551-5.
354. Thomson, K.J., et al., *T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(23): p. 3695-700.
355. Mandigers, C.M., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma*. *Br J Haematol*, 1998. **100**(1): p. 198-206.
356. Pidala, J., C. Anasetti, and H. Jim, *Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. *Blood*, 2009. **114**(1): p. 7-19.
357. Cornelissen, J.J., et al., *The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012. **9**(10): p. 579-90.
358. Kahl, B.S., *Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach?* *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017. **2017**(1): p. 358-364.
359. Sureda, A., et al., *Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015*. *Bone Marrow Transplant*, 2015. **50**(8): p. 1037-56.
360. Raimondi, R., et al., *Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study*. *Blood*, 2012. **120**(6): p. 1327-33.
361. McClune, B.L., et al., *Allotransplantation for patients age \geq 40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. **20**(7): p. 960-8.
362. Müller, C., et al. *Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation*. 2013 24.04.2019]; Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
363. Tomblyn, M.R., et al., *Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. **17**(7): p. 1051-7.
364. Burchert, A., et al., *Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(8): p. 1429-35.
365. Howard, C.A., et al., *Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN)*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(1): p. 4-7.
366. Kanate, A.S., et al., *Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors*. *Blood*, 2016. **127**(7): p. 938-47.
367. Dietrich, S., et al., *Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation*. *Leukemia*, 2016. **30**(10): p. 2086-2089.
368. Ghosh, N., et al., *Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(26): p. 3141-9.
369. Oh, Y.K., et al., *Stages I-III follicular lymphoma: role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies*. *Radiology*, 1999. **210**(2): p. 483-6.
370. Truong, Q., et al., *Limited utility of surveillance imaging for detecting disease relapse in patients with non-Hodgkin lymphoma in first complete remission*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014. **14**(1): p. 50-5.
371. Lin, T.L., et al., *Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas*. *Ann Hematol*, 2012. **91**(11): p. 1741-5.

372. Sussman, J., et al., *Follow-up care for survivors of lymphoma who have received curative-intent treatment*. *Curr Oncol*, 2016. **23**(5): p. e499-e513.
373. Smith-Bindman, R., et al., *Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer*. *Arch Intern Med*, 2009. **169**(22): p. 2078-86.
374. Brix, G., et al., *Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations*. *J Nucl Med*, 2005. **46**(4): p. 608-13.
375. Kwee, T.C., R.M. Kwee, and R.A. Nievesstein, *Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review*. *Blood*, 2008. **111**(2): p. 504-16.
376. Semelka, R.C., et al., *Imaging strategies to reduce the risk of radiation in CT studies, including selective substitution with MRI*. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **25**(5): p. 900-9.
377. Morton, L.M., et al., *Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(33): p. 4935-44.
378. Giri, S., et al., *Risk of Second Primary Malignancies in Patients With Follicular Lymphoma: A United States Population-based Study*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017. **17**(9): p. 569-574.
379. Beiggi, S., et al., *Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study*. *Br J Cancer*, 2013. **109**(5): p. 1287-90.
380. Berg, J.W., *The incidence of multiple primary cancers. I. Development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias, and myeloma*. *J Natl Cancer Inst*, 1967. **38**(5): p. 741-52.
381. Greene, M.H., R.N. Hoover, and J.F. Fraumeni, Jr., *Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia--a possible immunologic mechanism*. *J Natl Cancer Inst*, 1978. **61**(2): p. 337-40.
382. Tashima, C.K., *Association of malignant melanoma and malignant lymphoma*. *Lancet*, 1973. **2**(7823): p. 266.
383. Herr, M.M., et al., *Mutual Risks of Cutaneous Melanoma and Specific Lymphoid Neoplasms: Second Cancer Occurrence and Survival*. *J Natl Cancer Inst*, 2018.
384. Martin, P., et al., *Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma*. *Br J Haematol*, 2017. **178**(2): p. 250-256.
385. Magnano, L., et al., *Long-term safety and outcome of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) regimen in previously untreated patients with advanced follicular lymphoma: 12 years follow-up of a phase 2 trial*. *Ann Hematol*, 2017. **96**(4): p. 639-646.
386. Eschenhagen, T., et al., *Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. *Eur J Heart Fail*, 2011. **13**(1): p. 1-10.
387. Valcovic, M., et al., *Cardiotoxicity of anthracycline therapy: current perspectives*. *Arch Med Sci*, 2016. **12**(2): p. 428-35.
388. Moser, E.C., et al., *Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2006. **107**(7): p. 2912-9.
389. Armenian, S.H., et al., *Prevalence of anthracycline-related cardiac dysfunction in long-term survivors of adult-onset lymphoma*. *Cancer*, 2018. **124**(4): p. 850-857.
390. Salz, T., et al., *Preexisting Cardiovascular Risk and Subsequent Heart Failure Among Non-Hodgkin Lymphoma Survivors*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(34): p. 3837-3843.
391. Smith, S.K., et al., *Quality of life among long-term survivors of non-Hodgkin lymphoma: a follow-up study*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(2): p. 272-9.
392. Mehnert, A., *Employment and work-related issues in cancer survivors*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011. **77**(2): p. 109-30.
393. Ellis, G., et al., *Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **9**: p. CD006211.
394. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.1, 2017, AWMF Registernummer: 032/054OL. 2017 26.03.2019*; Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html>
395. Ärzteschaft, A.d.d., *Schwere Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab*. *Deutsches Ärzteblatt* 2018. **115**(49).
396. Klippstein, A., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia as a complication of bendamustine monotherapy in a patient with advanced progressive breast cancer*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003. **129**(5): p. 316-9.
397. Carter, S.J., et al., *Pneumocystis jirovecii pneumonia as a complication of bendamustine in a patient receiving bendamustine plus rituximab for marginal zone lymphoma*. *Leuk Res*, 2011. **35**(11): p. e223-4.

398. Brugger, W. and M. Ghielmini, *Bendamustine in indolent non-Hodgkin's lymphoma: a practice guide for patient management*. *Oncologist*, 2013. **18**(8): p. 954-64.
399. Rieger, C.T., et al., *Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO)*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(6): p. 1354-1365.
400. Sandherr, M., et al., *Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO)*. *Ann Hematol*, 2015. **94**(9): p. 1441-50.
401. Park, S.B., et al., *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis*. *CA Cancer J Clin*, 2013. **63**(6): p. 419-37.
402. Oerlemans, S., et al., *A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands*. *Haematologica*, 2013. **98**(3): p. 479-86.
403. Oerlemans, S., et al., *Impact of therapy and disease-related symptoms on health-related quality of life in patients with follicular lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry*. *Eur J Haematol*, 2014. **93**(3): p. 229-38.
404. Mustian, K.M., et al., *Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis*. *JAMA Oncol*, 2017. **3**(7): p. 961-968.
405. Knips, L., et al., *Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **1**: p. CD009075.
406. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 2.0, 2018; AWMF Registernummer: 018/029 OL. 2018 26.03.2019*]; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>.
407. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Lang-version 2.01 (Konsultationsfassung) AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2019 26.03.2019*]; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>.
408. Noseck-Licul, M., *Erhebung traditioneller und komplementärer Heilmethoden in Österreich, in Projektbericht*. 2011, Dokumentationszentrum für traditionelle und komplementäre Heilmethoden in Österreich: Wien.
409. Fennell, D., A.S. Liberato, and B. Zsembik, *Definitions and patterns of CAM use by the lay public*. *Complement Ther Med*, 2009. **17**(2): p. 71-7.
410. Deng, G.E., et al., *Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals*. *J Soc Integr Oncol*, 2009. **7**(3): p. 85-120.
411. Jütte, R., *Geschichte der alternativen Medizin. Von der Volksmedizin zu den unkonventionellen Therapien von heute* Vol. 1. 1996, München: C.H. Beck.
412. Frenkel, M. and L. Cohen, *Effective communication about the use of complementary and integrative medicine in cancer care*. *J Altern Complement Med*, 2014. **20**(1): p. 12-8.
413. Blodt, S., et al., *A consultation training program for physicians for communication about complementary medicine with breast cancer patients: a prospective, multi-center, cluster-randomized, mixed-method pilot study*. *BMC Cancer*, 2016. **16**(1): p. 843.
414. Horneber, M., et al., *Addressing Unmet Information Needs: Results of a Clinician-Led Consultation Service About Complementary and Alternative Medicine for Cancer Patients and Their Relatives*. *Integr Cancer Ther*, 2018. **17**(4): p. 1172-1182.
415. Shanafelt, T.D., et al., *The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia*. *Leuk Res*, 2009. **33**(2): p. 263-70.
416. Ben-Arye, E., E. Schiff, and O. Golan, *Ethical issues in integrative oncology*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2008. **22**(4): p. 737-53, x.
417. Weiger, W.A., et al., *Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer*. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(11): p. 889-903.
418. Cassileth, B.R. and D. Berlyne, *Counseling the cancer patient who wants to try unorthodox or questionable therapies*. *Oncology (Williston Park)*, 1989. **3**(4): p. 29-33; discussion 34, 40-1.
419. Davis, E.L., et al., *Cancer patient disclosure and patient-doctor communication of complementary and alternative medicine use: a systematic review*. *Oncologist*, 2012. **17**(11): p. 1475-81.
420. Schofield, P., et al., *Effectively discussing complementary and alternative medicine in a conventional oncology setting: communication recommendations for clinicians*. *Patient Educ Couns*, 2010. **79**(2): p. 143-51.

421. Tasaki, K., et al., *Communication between physicians and cancer patients about complementary and alternative medicine: exploring patients' perspectives*. *Psychooncology*, 2002. **11**(3): p. 212-20.
422. Montbriand, M.J., *Abandoning biomedicine for alternate therapies: oncology patients' stories*. *Cancer Nurs*, 1998. **21**(1): p. 36-45.
423. Rausch Osian, S., et al., *Widespread use of complementary and alternative medicine among non-Hodgkin lymphoma survivors*. *Leuk Lymphoma*, 2015. **56**(2): p. 434-9.
424. Hamilton, A.S., et al., *Predictors of use of complementary and alternative medicine by non-hodgkin lymphoma survivors and relationship to quality of life*. *Integr Cancer Ther*, 2013. **12**(3): p. 225-35.
425. Habermann, T.M., et al., *Complementary and alternative medicine use among long-term lymphoma survivors: a pilot study*. *Am J Hematol*, 2009. **84**(12): p. 795-8.
426. Ben-Arye, E., et al., *Herbs in hemato-oncological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions*. *Leuk Lymphoma*, 2010. **51**(8): p. 1414-23.
427. Mishra, R., et al., *Viscum articulatum Burm. f. aqueous extract exerts antiproliferative effect and induces cell cycle arrest and apoptosis in leukemia cells*. *J Ethnopharmacol*, 2018. **219**: p. 91-102.
428. Kovacs, E. and J.J. Kuehn, *Measurements of IL-6, soluble IL-6 receptor and soluble gp130 in sera of B-cell lymphoma patients. Does viscum album treatment affect these parameters?* *Biomed Pharmacother*, 2002. **56**(3): p. 152-8.
429. Pryme, I.F., et al., *A mistletoe lectin (ML-1)-containing diet reduces the viability of a murine non-Hodgkin lymphoma tumor*. *Cancer Detect Prev*, 2004. **28**(1): p. 52-6.
430. Gorter, R.W., P. Joller, and M. Stoss, *Cytokine release of a keratinocyte model after incubation with two different Viscum album L extracts*. *Am J Ther*, 2003. **10**(1): p. 40-7.
431. Hallek, M., *Interleukin-6-mediated cell growth in multiple myeloma--a role for Viscum album extracts?* *Onkologie*, 2005. **28**(8-9): p. 387.
432. Hugo, F., et al., *The Viscum album extract Iscador P does not cause an autocrine interleukin-6 loop in B-Non-Hodgkin's Lymphoma cell lines*. *Onkologie*, 2005. **28**(8-9): p. 415-20.
433. Hagenah, W., et al., *[Subcutaneous manifestations of a centrocytic non-Hodgkin lymphoma at the injection site of a mistletoe preparation]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1998. **123**(34-35): p. 1001-4.
434. Kameda, G., et al., *Nodal anaplastic large-cell lymphoma ALK-1- with CD30+ cutaneous lymphoproliferation treated with mistletoe: spontaneous remission or treatment response?* *Klin Padiatr*, 2011. **223**(6): p. 364-7.
435. Orange, M., et al., *Durable Regression of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma Following Fever-inducing Mistletoe Treatment: Two Case Reports*. *Glob Adv Health Med*, 2012. **1**(1): p. 18-25.
436. Pierach, C.A., *[Favorable long-term outcome with mistletoe therapy in a patient with centroblastic-centrocytic non hodgkin lymphoma]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2000. **125**(31-32): p. 958-60.
437. Stumpf, C., et al., *[Mistletoe extracts in the therapy of malignant, hematological and lymphatic diseases--a monocentric, retrospective analysis over 16 years]*. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 2000. **7**(3): p. 139-46.
438. Sammons, H.M., et al., *Herbal medicines: challenges in the modern world. Part 2. European Union and Russia*. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016. **9**(8): p. 1117-27.
439. Arends, J., et al., *S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE)*. *Aktuel Ernährungsmed*, 2015. **40**(05): p. e1-e74.
440. Paul, C., *Ernährung und Krebs - Was kann die Diätberatung leisten?* *Aktuel Ernährungsmed*, 2001. **26**(04): p. 153-159.
441. Russell, N.C., D.M. Hoelscher, and N. Lowenstein, *Patients previously treated for lymphoma consume inadequate or excessive amounts of five key nutrients*. *J Soc Integr Oncol*, 2007. **5**(3): p. 118-24.
442. Kelly, J.L., et al., *Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(13): p. 1482-90.
443. Tracy, S.I., et al., *Vitamin D insufficiency is associated with an increased risk of early clinical failure in follicular lymphoma*. *Blood Cancer J*, 2017. **7**(8): p. e595.
444. Pludowski, P., et al., *Vitamin D supplementation guidelines*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018. **175**: p. 125-135.

445. German Nutrition, S., *New reference values for vitamin D*. *Ann Nutr Metab*, 2012. **60**(4): p. 241-6.
446. Bischoff-Ferrari, H.A., *Vitamin-D-Supplementation in der Praxis*. *Schweiz Med Forum* 2014(2014;14(50)): p. 949-953
447. Keum, N., et al., *Vitamin D Supplements and Total Cancer Incidence and Mortality: a Meta-analysis of randomized controlled trials*. *Ann Oncol*, 2019.
448. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M., et al., *Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung*. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
449. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). *Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren*. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
450. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), D.K.D., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0. 2017*. 2017, Berlin.
451. Weinstock, D.M., et al., *A roadmap for discovery and translation in lymphoma*. *Blood*, 2015. **125**(13): p. 2175-7.
452. Engert, A., et al., *The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document*. *Haematologica*, 2016. **101**(2): p. 115-208.