

7.5.1 Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

T. Strüßmann, R. Marks

Def: Neoplasien des lymphatischen Gewebes, ausgehend vom B-Zell- (B-NHL) oder T-Zell-System (T-NHL). Aggressive NHL sind charakterisiert durch

- raschen, ohne Therapie meist tödlichen Verlauf
- potenziell kurative Therapieoptionen auch in fortgeschrittenen Stadien

ICD-10: C82–C85

Ep: Inzidenz: 7/100 000 Einwohner/Jahr, tendenziell steigend. 3 % aller malignen Erkrankungen. Verhältnis ♂:♀ = 2:1. Häufigkeitsgipfel um das 70. Lebensjahr.

Pg: *Ätiologische Faktoren*

- ionisierende Strahlung, mutagene Verbindungen (Zytostatika, Pestizide, Fungizide)
- Infekte: Viren (EBV, HTLV-1 \Rightarrow Kap. 7.5), *Helicobacter pylori* (\Rightarrow Kap. 7.5.9, MALT-Lymphome)
- Immundefektsyndrome (\Rightarrow Kap. 7.5)

Molekulargenetische Veränderungen: Nachweis von Translokationen

Lymphomtyp	Translokation	Beteiligte Gene
<i>B-Zell-Typ</i>		
Burkitt-Lymphom	t(8;14), t(2;8), t(8;22)	Myc, IgH, p53
Diffus-großzelliges B-Zell Lymphom	t(14;18)	Bcl-6, IgH, bcl-2, p53
<i>T-Zell-Typ</i>		
Anaplastisch-großzelliges Lymphom	t(2;5), t(1;2)	Npm, Alk

Path: Klonale Expansion in frühen Stadien der lymphatischen Differenzierung \rightarrow undifferenzierter Phänotyp, aggressives Proliferationsverhalten

Lokalisation

- primär nodal, z. T. mit extralymphatischer Beteiligung 80 %
- primär extranodal 20 %

Stadium bei Erstdiagnose

- lokalisiert (Stadium I–II) 20 %
- fortgeschritten (Stadium III–IV) 80 %

Klass: Die Einteilung aggressiver Lymphome erfolgt entsprechend der WHO-Klassifikation (\Rightarrow Kap. 7.5). Wichtig für die korrekte Einordnung sind Histologie, Immunhistologie, Zytologie und Immunzytologie sowie ggf. molekularbiologische Diagnostik.

Durch Genexpressionsanalysen konnte die biologische, klinische und prognostische Variabilität hochmaligner NHL näher definiert werden. Subgruppen diffus großzelliger B-NHL („diffuse large B-cell lymphoma“ DLBCL) konnten als prognostisch günstigere „Germinal-center B-cell like (GCB)“ und prognostisch ungünstigere „Activated B-cell like (ABC)“ Lymphome, sowie primär mediastinale B-Zell-Lymphome (PMBL) unterschieden werden. Darüber hinaus gelang die molekulare Diskriminierung von aggressiven NHL gegenüber Burkitt-Lymphomen.

Von therapeutischer Konsequenz ist insbesondere die Abgrenzung lymphoblastischer Lymphome vom Burkitt- und nicht-Burkitt-Typ von anderen aggressiven NHL. Neue Daten deuten zudem auf einen ungünstigen klinischen Verlauf bei Nachweis von MYC, BCL2 und BCL6-Bruchpunkten oder Überexpression auf Proteinebene bei Lymphomen hin.

Aggressive B-Zell-Lymphome: Entitäten nach WHO (⇨ Kap. 7.5)

Vorläufer-B-Zell Lymphome

- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom (B-ALL)
- B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom mit genetischer Veränderung (Hyper-/Hypodiploidie, (iAMP21, BCR:ABL1, KMT2A, ETV6:RUNX1, TCF3:PBX1, IGH:JL3, TCF3:HLF, andere)

Reife B-Zell-Lymphome (Auswahl)

- Follikuläres Lymphom Grad III (FL III)
- Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom (DLBCL)
 - Germinal center B-cell (GCB), Activated B-cell (ABC)
- Primär mediastinales (thymisches) großzelliges Lymphom
- Intravaskuläres großzelliges Lymphom
- ALK-positives großzelliges Lymphom
- Primäres Ergusslymphom
- Mantelzell-Lymphom (MCL)
- Burkitt-Lymphom, Burkitt-Leukämie
- Hochmalignes B-Zell Lymphom, mit MYC und BCL2 und/oder BCL6

Aggressive T-/NK-Zell-Lymphome: Entitäten nach WHO (⇨ Kap. 7.5)

Vorläufer-T-Zell Lymphome

- T-lymphoblastische Leukämie
- T-lymphoblastisches Lymphom

Reife T-Zell-Lymphome (Auswahl)

- Aggressive NK-Zell Leukämie
- Adultes T-Zell-Lymphom (-Leukämie)
- Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom (nasaler Typ)
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
- Subkutanes T-Zell-Lymphom (pannikulitisartig)
- Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)
- Anaplastisches großzelliges Lymphom

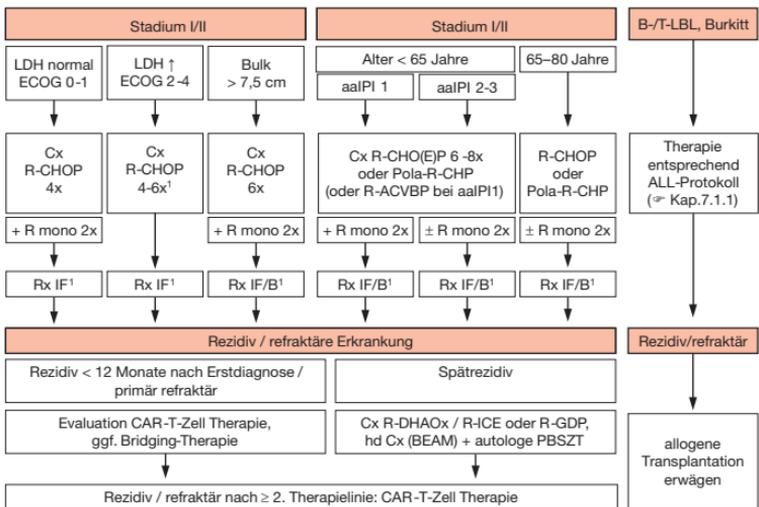
Stadieneinteilung

- Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Lugano Klassifikation in Anlehnung an die Ann Arbor Klassifikation (⇨ Kap. 7.5).
- Lymphatische Gewebe sind Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring.
- extranodaler Befall (E): definiert als umschriebene Beteiligung von extralymphatischem Gewebe (entweder durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten Lymphknoten oder mit engem anatomischen Bezug)
- „bulky disease“: definiert als Lymphom mit Ausdehnung $\geq 7,5$ cm

- Sy:** *Symptomatik meist mit kurzer Anamnese*
- rasch aufschießende Lymphknoten-Schwellungen
 - Splenomegalie
 - Allgemeinsymptome: Müdigkeit, Leistungsminderung, Blässe, Infektneigung
 - B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
 - Dyspnoe (durch Anämie, pulmonale Infiltration, Pleuraerguss etc.)
 - abdominelle Beschwerden durch Tumormassen und Organkomplikationen (Ileus, Harnaufstau)
 - Hautinfiltration möglich
 - neurologische Symptome → Verdacht auf Lymphombefall von ZNS/Liquorraum
- Dg:** *Anamnese, Klinik*
- Anamnese mit Symptombeginn, B-Symptomen, Allgemeinzustand
 - Frage nach Familienangehörigen und Abklärung der Möglichkeit einer familiär-allogenen Transplantation
 - Untersuchung: Lymphknoten, Mundhöhle, Milz/Leber, Ikterus, Ödeme, Blutungszeichen, Infektzeichen
 - Abklärung und Dokumentation Kinderwunsch (ggf. Vorstellung IVF-Ambulanz)
- Labor*
- Routinelabor mit Blutbild, Differenzialblutbild, β_2 -Mikroglobulin, LDH, Elektrolyten, Ca^{2+} , Retentionswerten, Leberfunktionsparametern
 - Eiweiß-Elektrophorese (Gammopathie ?), Immunglobuline quantitativ, Immunoelektrophorese
 - Lymphozytensubpopulationen
 - Gerinnungsstatus mit Fibrinogen
 - IL2-Rezeptor, Ferritin, Triglyzeride, ggf. β -HCG
 - Serologie: HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, ggf. HTLV1, CMV/EBV-PCR
- Histologie*
- Lymphknotenhistologie
 - falls kein PET/CT erfolgt: Knochenmarkzytologie, Immunzytologie sowie Beckenkammhistologie
 - bei Risikofaktoren für einen ZNS-Befall (ZNS-IPI 4–6, extranodaler Befall mit Hochrisiko-Situation: Hoden, Mamma, Nebenniere) oder neurologischer Symptomatik: diagnostische Lumbalpunktion
- CAVE:** Gleichzeitige prophylaktische intrathekale Applikation von Methotrexat wird nicht mehr empfohlen. Bei Nachweis eines ZNS-Befalls Behandlung nach ZNS-Lymphom-Protokoll.
- bei Befall des Waldeyerschen Rachenrings: Gastroskopie
- Bildgebung/Organfunktion*
- PET/CT, alternativ CT Hals/Thorax/Abdomen
 - bei Risikofaktoren für einen ZNS-Befall (ZNS-IPI 4–6, extranodaler Befall mit Hochrisiko-Situation: Hoden, Mamma, Nebenniere) oder neurologischer Symptomatik: MRT Schädel
 - Zwischenstaging nach 2–3 Therapiezyklen
 - Remissionskontrolle nach Abschluss der Therapie mittels PET/CT
 - Echokardiographie (Herzfunktion vor Anthrazyklintherapie)
 - Lungenfunktionsdiagnostik
- DD:**
- bei limitiertem Stadium Abgrenzung zur Toxoplasmose, EBV-Infekt, Bartonella haenselae („Katzenkratzkrankheit“)
 - bei fortgeschrittenen Stadien Abgrenzung zur akuten Leukämie
 - M. Hodgkin

Th: Therapeutische Grundsätze

1. Hochmaligne Lymphome werden prinzipiell mit kurativem Anspruch behandelt.
2. Aufgrund der frühzeitigen Disseminierung müssen hochmaligne NHL bereits in den Stadien I/II_E und II/II_E als systemische Erkrankungen betrachtet werden. Damit besteht immer eine Indikation zur Chemotherapie, ggf. plus Strahlentherapie.
3. Standardverfahren ist die aggressive systemische Immunchemotherapie und ggf.-Nachbestrahlung („involved site/field“, bei „bulky disease“ oder ossären Herden) mit dem Einsatz von Rituximab bei CD20+ Lymphomen. Die Wahl des Therapieverfahrens berücksichtigt prognostische Parameter („International Prognostic Index“ IPI, „altersabhängiger internationaler Prognose Index“ aalPI, siehe unten).
4. Entscheidend ist die protokollgerechte Dosierung der Zytostatika, insbesondere der Anthrazykline und Alkylanzien. Eine Vorphasen-Therapie mit Steroiden wird empfohlen. Der erste Therapiezyklus sollte unbedingt in voller Dosierung gegeben werden, sonst droht eine Einschränkung der Prognose.
5. Lymphoblastische Lymphome werden nach dem ALL-Protokoll behandelt (⇨ Kap. 7.1.1, ALL).
6. **CAVE:** Bei allen hochmalignen NHL (insbesondere bei Burkitt-Lymphom): bei Therapieeinleitung Gefahr akuter Nebenwirkungen:
 - Tumor-Lyse-Syndrom (TLS) (⇨ Kap. 9.5)
 - gastrointestinale Perforation (bei Magen- oder Darm-Befall durch Lymphom)
 - Vorphasentherapie (⇨ Kap. 7.1.1), TLS-Prophylaxe mittels Flüssigkeitsgabe und Allopurinol oder Rasburicase (je nach TLS-Risiko).

Behandlungskonzept hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome

LBL Lymphoblastisches Lymphom, aalPI altersadaptierter Internationaler Prognostischer Index, Cx Chemotherapie, Rx Radiotherapie, IF involved field, B bulk, PBSZT periphere Blutstammzell-Transplantation, hd Hochdosis
 CHOP Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison, R Rituximab, Pola Polatuzumab Vedotin

¹ entsprechend PET / PET-CT Befund, bei Restbefall

Therapieverfahren

Standardtherapie bei DLBCL

- Behandlungsstandard ist die Chemotherapie mit 6-8 Zyklen nach dem R-CHO(E)P-Protokoll. Alternativ besteht die Möglichkeit einer Therapie nach dem Pola-R-CHP-Protokoll mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatumumab vedotin (gegen CD79b) + CHP, im Vergleich zu R-CHOP Vorteil beim progressionsfreien Überleben, bisher aber kein Vorteil im Gesamtüberleben.
- Bei limitierten Stadien (I-II) ohne weitere Risikofaktoren (LDH normal, ECOG 0-1, kein Bulk) sind 4 Zyklen R-CHOP + 2x Rituximab Monotherapie ausreichend (nach Flyer-Studie).
- Die Bestrahlung PET-positiver Resttumoren bei initialem Bulk oder initialer Skelettmanifestation ist empfohlen.
- Ältere Patienten (biologisch > 80 Jahre) sollten mit R-miniCHOP behandelt werden. Sind Anthrazykline kontraindiziert, z. B. aufgrund kardialer Vorerkrankungen, sollten alternative Therapien angewendet werden (z. B. R-CEPP, R-CEOP oder R-Bendamustin).
- Bei Befall von z. B. Hoden, Mamma, Nebennieren, oder bei einem ZNS-IPi von 4-6 besteht ein erhöhtes Risiko eines ZNS-Rezidivs → bei Erstdiagnose sollte ein okkultes ZNS-Befall mittels Liquorpunktion und MRT Schädel untersucht werden. Mehrere große retrospektive Arbeiten konnten die Wirksamkeit von Hochdosis-Methotrexat als ZNS-Prophylaxe nicht belegen, sodass die Entscheidung für oder gegen hd MTX patientenindividuell abgewogen werden sollte. Eine rein intrathekale Chemotherapie wird nicht mehr empfohlen. Möglicherweise besteht ein protektiver Effekt einer primären Intensivierung mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation, dies sollte patientenindividuell abgewogen und im Tumorboard diskutiert werden.
- bei Hodenbefall: Bestrahlung des kontralateralen Hodens
- Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach R-CHOP-Vorbehandlung bringt keine verbesserte Krankheitskontrolle.

Standardtherapien bei anderen hochmalignen Lymphomen

- Beim systemischen anaplastischen großzelligen T-Zell Lymphom ist Brentuximab (als anti-CD30 Antikörper-Wirkstoff-Konjugat) in Kombination mit CHP zugelassen.
- Bei peripheren T-Zell Lymphomen stellt 6 x CHOEP die Standardbehandlung dar.
- Systemische NK/T-Zell Lymphome werden mit dem SMILE, AspMetDex oder P-GEMOX Protokoll behandelt.
- Für alle aggressiven T-Zell Lymphome (mit Ausnahme von ALCL ALK+ IPI \leq 2, NK-/T-Zell Lymphome im Stadium I-II) sollte die Möglichkeit einer konsolidierenden autologen Stammzelltransplantation in erster Remission geprüft werden.
- Zur Prophylaxe einer prolongierten Neutropenie sollte bei allen Protokollen G-CSF eingesetzt werden.
- Patienten mit initialem Liquor- bzw. ZNS-Befall: Gabe eines ZNS-Protokolls; ggf. Einschluss in Studien (⇔ Kap. 7.5.8)
- Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBL): Das optimale therapeutische Vorgehen in der Erstlinienbehandlung ist aktuell nicht endgültig geklärt. Patienten mit niedrigem Stadium scheinen eine gute Prognose mit R-CHOP + konsolidierender involved field Bestrahlung zu haben. Aufgrund der guten Prognose und des überwiegend jungen Alters der Patienten wird versucht, eine konsolidierende Bestrahlung zu vermeiden: Phase II-Daten zeigen ein exzellentes Überleben für DA-EPOCH-R ohne konsolidierende Bestrahlung.
- Für alle Patienten mit aggressivem Lymphom sollte die Möglichkeit der Teilnahme an einer klinischen Studie geprüft werden.

Rezidivtherapie

- DLBCL: Frührezidiv (< 12 Monate nach Erstdiagnose) oder refraktäre Erkrankung: Evaluation einer CAR-T-Zell Therapie (analog ZUMA-7 und TRANSFORM-Studie). Spätrezidiv: Salvage-Therapie mit z.B. R-DHAOx, R-ICE oder R-GDP und bei Therapieansprechen Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzell-Transplantation. Für Patienten, die nicht für eine autologe Transplantation oder CAR-T-Zell Therapie qualifizieren (reduzierter Allgemeinzustand, Komorbiditäten), können palliative Therapieoptionen mit z.B. Pola-BR, Tafasitamab + Lenalidomid oder Immunchemotherapie angeboten werden. Ggf. palliative Bestrahlung einzelner Herde.
- Rezidiv oder refraktär auf ≥ 2 Therapielinien: CAR-T-Zell Therapie
- Rezidiv/Refraktär insbesondere nach autologer Stammzell-Transplantation und CAR-T-Zell Therapie: Prüfung der Möglichkeit einer allogenen Stammzell-transplantation
- T-NHL: Falls noch keine autologe Stammzell-Transplantation erfolgte, sollte diese nach Ansprechen auf eine Salvage-Therapie durchgeführt werden. Für Patienten mit einem Rezidiv nach initial autologer Stammzell-Transplantation, sollte die Möglichkeit einer allogenen Stammzell-Transplantation geprüft werden.

Therapieprotokolle

„(R)-CHOP-14/21 + G-CSF“			Wiederholung d 15 oder 22
Rituximab	375 mg/m ² /d	i. v.	d 0, 24–4 h vor CHOP
Cyclophosphamid	750 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Doxorubicin	50 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Vincristin	1,4 mg/m ² /d	i. v.	d 1, maximal 2 mg absolut
Prednison	100 mg absolut	p. o.	d 1–5
G-CSF	5 µg/kg KG/d	s. c.	ab d 6 bis Regeneration, alternativ Pegfilgrastim 6 mg einmalig an d 4

„CHO(E)P14 + G-CSF“			Wiederholung d 15
Cyclophosphamid	750 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Doxorubicin	50 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Vincristin	1,4 mg/m ² /d	i. v.	d 1, maximal 2 mg absolut
Prednison	100 mg absolut	p. o.	d 1–5
Etoposid (Base)	100 mg/m ²	i. v.	d1–3
G-CSF	5 µg/kg KG/d	s. c.	ab d 6 oder einmalig Pegfilgrastim 6 mg an d 4

„Pola-R-CHP“			Wiederholung d 22
Cyclophosphamid	750 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Doxorubicin	50 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Prednison	100 mg absolut	p. o.	d 0–4
Rituximab	375 mg/m ²	i. v.	d 0
Polatuzumab vedotin	1,8 mg/kg	i. v.	d 1
G-CSF	5 µg/kg KG/d		ab d 6 oder einmalig Pegfilgrastim 6 mg an d 4

„A+CHP“		<i>Wiederholung d 15</i>	
Cyclophosphamid	750 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Doxorubicin	50 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Brentuximab vedotin	1,8 mg/kg	i. v.	d 1, maximal 180 mg abs.
Prednison	100 mg absolut	p. o.	d 1–5
G-CSF	5 µg/kg KG/d	s. c.	ab d 6 oder einmalig Pegfilgrastim 6 mg an d 4

„(R)-DHAOx“		<i>Wiederholung 22–d 29</i>	
Oxaliplatin	130 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Cytosin-Arabinosid	2 × 2 g/m ² /d	i. v.	d 2, über 3 h, alle 12 h
Dexamethason	40 mg absolut	i. v.	d 1–4, alternativ Gabe p. o.
± Rituximab	375 mg/m ² /d	i. v.	d 0, 24–4 h vor DHAP
G-CSF	5 µg/kg KG/d	s. c.	ab d 6 oder einmalig Pegfilgrastim 6 mg an d 4

„R-miniCHOP“		<i>Wiederholung d 15 oder 22</i>	
Rituximab	375 mg/m ² /d	i. v.	d 0, 24–4 h vor CHOP
Cyclophosphamid	400 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Doxorubicin	25 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Vincristin	1 mg abs./d	i. v.	d 1
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	d 1–5
G-CSF	5 µg/kg KG/d	s. c.	ab d 6 bis Regeneration, alternativ Pegfilgrastim 6 mg einmalig an d 4

- neue Therapieansätze: bispezifische monoklonale Antikörper (z. B. CD3xCD20 Immunkonjugat Mosunetuzumab) aktuell nur in klinischen Studien verfügbar
- CAR-T-Zell Therapien mit neuen chimären Antigenrezeptoren, z. B. auf CD20, CD30, CD22, CD19/CD20, CD19/CD22, in klinischen Studien
- CAR-T-Zell Therapien in der 1. und 2. Therapielinie: z. B. Axicabtagene ciloleucel (ZUMA-12 Studie)

Prg:

Risikofaktoren entsprechend „International Prognostic Index“ (IPI)

- Alter > 60 Jahre
- Performance Status ECOG 2–4, bzw. Karnofsky Index ≤ 70 %
- Stadium III–IV
- erhöhte LDH
- extranodaler Befall in ≥ 2 Regionen

Risikofaktoren entsprechend „Altersadaptiertem International Prognostic Index“ (aaIPI) für Patienten < 60 Jahre

- Karnofsky-Index ≤ 70 %
- Stadium III–IV
- erhöhte LDH

Prognose entsprechend ursprünglichem IPI bei hochmalignen NHL

Risikogruppe	Zahl der Risikofaktoren	CR ¹ %	5-Jahres-Überleben ² nach Risikogruppe	
			Rezidivfrei	Gesamt
niedrig	0–1	87 %	61 %	73 %
niedrig-intermediär	2	67 %	34 %	51 %
hoch-intermediär	3	55 %	27 %	43 %
hoch	4–5	44 %	18 %	26 %

¹ Rate kompletter Remissionen
² bezogen auf Gesamtpopulation

Weitere Prognosefaktoren

- Prognose entsprechend modifiziertem IPI nach R-CHOP Therapie: 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten für die Gruppen mit niedrigem Risiko (IPI score 0-1), niedrig-intermediärem Risiko (score 2), intermediär hohem Risiko (score 3) und hohem Risiko (score 4-5) waren 91 %, 81 %, 65 % und 59 %.
- Neben den klassischen Risikofaktoren des IPI wurden in den letzten Jahren *molekulare Risikofaktoren* evident: Insbesondere das Vorliegen eines double-hit Phänomens mit MYC- und BCL-2 bzw. BCL-6 Rearrangement zeichnet sich durch eine ungünstige Prognose unter R-CHOP Therapie aus. Dies führte zur separaten Klassifikation dieser Lymphome als High-grade-B-Zell-Lymphome mit MYC- + BCL2- und/oder BCL-6 Rearrangement in der WHO-Klassifikation von 2022.
- Auf der Basis von Gen-Expressions-Analyse n(GEP) können unterschiedliche „Cell-of-origin (COO)“-Subtypen des DLBCL unterschieden werden, als „Germinal-center B-cell type“ (GCB) und „Activated B-cell type“ (ABC). ABC-type DLBCLs zeigen ein schlechteres 5-Jahres Überleben im Vergleich zu GCB-type DLBCLs. Die Datenlage ist hier aber nicht kohärent: In der retrospektiven Auswertung zweier prospektiver deutscher Studienkohorten (RICOVER-60, R-megaCHOEP der DSHNHL) war das COO-Profilung nicht prädiktiv für das Langzeit-Überleben.
- Innerhalb der Gruppe der „hochmalignen“ NHL haben Patienten mit immunoblastischem Lymphom sowie peripheren T-Zell-NHL eine ungünstige Prognose.

Na: Verlaufskontrollen im 1. und 2. Jahr nach Therapie vierteljährlich, im 3. bis 5. Jahr halbjährlich, danach jährlich.

- Lit:**
1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48.
 2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-67.
 3. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e267-77.
 4. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-9.
 5. Pfreundschuh M, Truemper L, Kloess M et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:626-33.
 6. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1858-67.

7. Rosenwald A, Bens S, Advani R et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2019;37:3359-68.
8. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:351-63.