

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

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

Leitlinie (Kurzversion)

Inhalt

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	6
1.1.	Herausgeber	6
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	6
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	6
1.4.	Kontakt.....	6
1.5.	Zitierweise	6
1.6.	Besonderer Hinweis	7
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	7
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	8
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	8
1.10.	Verwendete Abkürzungen	8
2.	Einführung	12
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	12
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	12
2.1.2.	Adressaten.....	12
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	13
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	13
2.2.1.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	13
3.	Epidemiologie des folliculären Lymphoms.....	15
3.1.	Deskriptive Epidemiologie des folliculären Lymphoms	15
3.2.	Analytische Epidemiologie des folliculären Lymphoms	16
4.	Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung.....	19
4.1.	Typische Symptome	19
4.2.	Die histologische Diagnostik	19
4.2.1.	Referenzpathologie	21
4.3.	Anforderung an die Diagnostik.....	21
4.3.1.	Untersuchungen bei Diagnosestellung	21
4.3.2.	Knochenmarkpunktion	22
4.3.3.	Untersuchungen bei „watch and wait“	22
4.3.4.	Erneute Untersuchung vor Therapieeinleitung.....	23
4.3.5.	Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom.....	23
4.4.	Geriatrisches Screening und Assessment	23
4.5.	Prognostische/prädiktive Faktoren	24
4.6.	Prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdiagnostik von PET/CT und CT	25
4.6.1.	Positronen-Emissionstomographie und Computertomographie (PET/CT und CT).....	25

4.6.2.	Initialdiagnostik	25
4.6.3.	Diagnostik im Rezidiv.....	27
4.7.	Die Erfassung und prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdagnostik der minimalen Resterkrankung (MRD).....	27
4.7.1.	Initialdiagnostik	27
4.7.2.	Bestimmung von MRD im Therapieverlauf und zur Prognoseerfassung	28
4.8.	Stadieneinteilung von Patienten mit einem follikulären Lymphom.....	29
4.9.	Psychoonkologische Diagnostik.....	31
4.9.1.	Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik	31
4.9.2.	Psychoonkologisches Screening.....	31
4.9.3.	Psychoonkologisches Assessment.....	32
4.9.4.	Diagnostik und Klassifikation psychischer Belastungen und Störungen.....	32
4.9.5.	Indikation zur psychoonkologischen Versorgung	33
4.9.6.	Psychoonkologische Versorgung bei follikulären Lymphomen	33
4.10.	Fertilitätsprotektive Maßnahmen.....	34
4.10.1.	Risiken für die Fertilität	34
4.10.2.	Empfohlene Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion	35
5.	Aufklärung des Patienten und Therapieplanung.....	36
5.1.	Aufklärung.....	36
5.2.	Therapieplanung	37
6.	Therapie der frühen Stadien.....	38
6.1.	Strahlentherapie versus Strahlentherapie mit Systemtherapie	38
6.1.1.	Asymptomatische Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung	38
6.2.	Bestrahlungsvolumen	38
6.3.	Strahlendosis	38
7.	Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie in fortgeschrittenen Stadien III und IV.....	39
7.1.	Patienten mit niedriger Tumorlast und ohne klinische Symptomatik	39
7.2.	Patienten mit hoher Tumorlast und/oder klinischer Symptomatik.....	40
7.2.1.	Indikationsstellung zur Therapie:.....	40
7.2.2.	Art der Therapie	40
7.2.3.	Anti-CD20-Antikörper	40
7.2.4.	Chemotherapie.....	40
7.2.5.	„Chemotherapie-freie“ Behandlungskonzepte.....	41
8.	Systemische Postinduktions-Therapien in der Erstlinientherapie .	42
8.1.	Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung	42
8.1.1.	Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung nach Immunchemotherapie	42
8.1.2.	Antinfektiöse Prophylaxe unter anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie.....	42
8.1.3.	Verkürzte Rituximab-Erhaltung	42
8.2.	Alfa-Interferon.....	42

8.3.	Radioimmuntherapie	43
8.4.	Vakzinierungsstrategien	43
8.5.	Autologe Stammzell-Transplantation	43
9.	Spezielle Subgruppen	44
9.1.	Pathologische Begutachtung	44
9.2.	In Situ folliculäre Neoplasie	44
9.3.	Follikuläre Lymphome Grad 3A	44
9.4.	Follikuläre Lymphome Grad 3B	45
9.5.	Primär extranodale folliculäre Lymphome	45
9.6.	Primär intestinale folliculäre Lymphome	45
9.7.	Primär kutane folliculäre Lymphome	46
9.8.	Follikuläres Lymphom - pädiatrischer Typ	46
9.9.	Transformierte folliculäre Lymphome	47
9.10.	Stark begleiterkrankte / funktionell eingeschränkte Patienten	47
10.	Rezidivdiagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung	49
10.1.	Diagnostik des Rezidivs	49
10.2.	Die histologische Diagnostik	49
10.3.	Anforderung an die Diagnostik	49
10.3.1.	Zeitpunkt und Diagnostik	49
10.4.	Prognostische/prädiktive Faktoren	50
11.	Therapie des Rezidivs	51
11.1.	Chemoimmuntherapie	51
11.2.	Neue Substanzen	52
11.2.1.	Neue Substanzen mit Zulassung beim folliculären Lymphom	52
11.2.2.	Neue Substanzen ohne Zulassung, jedoch breiter Studienlage	52
11.3.	Erhaltungstherapie	53
11.3.1.	Rituximab	53
11.4.	Strahlentherapie	54
11.5.	Autologe Transplantation	54
11.6.	Allogene Transplantation	55
11.6.1.	Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom	55
11.6.2.	Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom	56
11.6.3.	Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom	56
12.	Nachsorge und Rehabilitation	57
12.1.	Langzeitüberwachung und Rezidivfrüherkennung	57

12.1.1.	Routinemäßige Kontrolluntersuchungen	57
12.2.	Rezidivverdacht.....	58
12.2.1.	Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom.....	58
12.3.	Früherkennung von Sekundärneoplasien.....	58
12.4.	Spätfolgen und Organtoxizität.....	58
12.5.	Rehabilitation.....	59
12.5.1.	Medizinisch-onkologische Rehabilitation.....	59
13.	Supportivtherapie, Palliativmedizin und Komplementärmedizin ...	59
13.1.	Supportivtherapie.....	59
13.1.1.	Prävention infektiöser Komplikationen.....	60
13.1.2.	Tumortherapie induzierte Neutropenie	61
13.1.3.	Tumortherapie induzierte Anämie.....	61
13.1.4.	Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN).....	62
13.1.5.	Tumor-assoziierte Fatigue	62
13.1.6.	Tumortherapie induzierte Hauttoxizität	63
13.2.	Komplementärmedizin	63
13.2.1.	Ärztliche Kommunikation zur Komplementärmedizin	63
13.2.2.	Pflanzliche Präparate	64
13.2.3.	Ernährung und Nahrungsergänzung	64
13.2.4.	Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren.....	64
13.2.5.	Bewegungstherapie und körperliches Training	64
13.3.	Palliativmedizinische Versorgung	65
14.	Qualitätsindikatoren	66
15.	Forschungsfragen	67
16.	Anlagen.....	68
16.1.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	68
16.1.1.	Koordination und Redaktion	68
16.1.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	68
16.1.3.	Arbeitsgruppen	73
16.1.4.	Patientenbeteiligung.....	75
16.1.5.	Methodische Begleitung.....	76
16.2.	Methodische Erläuterungen	77
16.2.1.	Bewertung der Evidenz	77
16.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	78
16.2.3.	Statements	79
16.2.4.	Expertenkonsens (EK)	79
17.	Tabellenverzeichnis	80
18.	Literaturverzeichnis	81

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, Kurzversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-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

Im Kapitel [16.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter/innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen, die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen und die beteiligten methodischen Berater/innen aufgeführt.

1.10. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 1: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AE	Adverse Event
AG	Arbeitsgruppe
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AWMF	Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body mass index
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CI	Confidence intervall

Abkürzung	Erläuterung
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CR	Complete remission
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DKH	Deutschen Krebshilfe
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DLI	Donorlymphozyten
DTFL	Duodenal-type follikuläres Lymphom
EbM	Evidence based medicine
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EG	Empfehlungsgrad
EK	Expertenkonsens
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
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GELF	Groupe d' Etudes des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Erläuterung
GvHD	Graft-versus-host-disease
Gy	Gray
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HT	Histologische Transformation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IF	Involved Field
LDH	Laktat Dehydrogenase
LoE	Level of Evidence
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRD	Minimal residual disease
MRT	Magnetresonanztomographie
n.b.	Nicht berichtet
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NRM	Non-relapse mortality
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OR	Overall response
OS	Overall survival
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
PR	Partial remission

Abkürzung	Erläuterung
QoL	Quality of life
R	Rituximab
RIC	Reduced-intensity conditioning
ST	Statement
SUV	Standardized Uptake Value
WHO	Welt-Gesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem folliculären Lymphom (FL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Das folliculäre 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 folliculären 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 folliculärem 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 folliculärem 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 folliculären 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 Leitliniensekretariat 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.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel [16.2](#) dargelegt.

2.2.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (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 (Koordinator, 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/follikulaeres-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-Office]) 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 wurde 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

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 [1]. 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 %) [1]. 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 [1, 2]. 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 [2], 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 [3]. 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 [1]. 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 [4, 5], sind in Deutschland aber in den letzten 10 Jahren relativ konstant [1]. 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 [6]. 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 %) [7]. 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 [8]. 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 [9]. 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 [10]. Auswertungen großer skandinavischer Bevölkerungsregister ergaben ein signifikant 4-fach erhöhtes Risiko für folliculäre Lymphome unter den Familienangehörigen von FL-Patienten [11]. 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 [12].

Lebensstil: Verschiedene epidemiologische Studien, einschließlich der Auswertungen der Daten des Interlymph-Konsortiums, berichten einen risikoe erhöhenden 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 [10] und [13].

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 [14, 15]. Auch häufige Passivrauch-Exposition in der Kindheit und als Erwachsener scheinen das FL-Risiko zu erhöhen [14]. 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 [16]. Eine vergleichbare sogenannte „Gen-Umwelt Interaktion“ wurde bereits für die Rheumatoide Arthritis

beschrieben. Zu den risiko-erhöhenden Faktoren für folliculäre Lymphome gehört auch ein höherer Body Mass Index (BMI) im jungen Erwachsenenalter (OR=1.21 pro 5 kg/m² Steigerung des BMI) [10] und Adipositas im Erwachsenenalter, wie Daten einer großen prospektiven Studie aus Großbritannien zeigen [17].

In sogenannten „Genomweiten Assoziationsstudien“ (GWAS) wurde interindividuelle genetische Variabilität, insbesondere im Bereich des HLA Klasse II Locus, mit dem individuellen Risiko für folliculäre Lymphome assoziiert [18, 19]. 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 [19]. 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 folliculären 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 folliculäre Lymphome aufwiesen als Personen, bei denen diese Translokation seltener gemessen wurde [20]. 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 [21], Einsatz von Pestiziden [22] und Einnahme exogener Hormone [23], empfehlen jedoch weitere Forschungsprojekte, um die Bedeutung der t(14;18) Translokation als möglichen frühen Marker für folliculäre 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 [10]. 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 [24, 25]. Personen mit hoher Exposition mit den Insektiziden Lindan und Diazinon erkrankten mehr als 3.5-fach häufiger an folliculärem Lymphom als Nicht-Exponierte [25]. Auch das Herbizid Metolachlor wurde in einer U.S.-basierten landwirtschaftlichen Studie mit dem späteren Auftreten eines folliculären Lymphoms assoziiert [26]. Erste Hinweise von Auswirkungen höherer Pestizidbelastungen auf epigenetische Muster [27] 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 [28]. 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 [29]. Niedrigere FL-Raten bei Personen mit Alkohol-assoziierten Erkrankungen, wie sie u.a. aus Schweden berichtet wurden [30], 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 [31]. 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* [32] jüngst nicht nur bei Patienten mit DLBCL, sondern auch mit follikulärem Lymphom, detektiert wurde.

4. Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung

4.1. Typische Symptome

4.2. Die histologische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.1.	Zur Diagnosesicherung soll eine histologische und immunhistochemische Untersuchung einer Gewebebiopsie durchgeführt werden.		EK	
4.2.	Zur Diagnosesicherung <i>soll</i> eine möglichst große Gewebebiopsie gewonnen werden, wobei ein ganzer exzidiertes Lymphknoten einer Stanzbiopsie vorzuziehen ist.		EK	
4.3.	Ein zytologisches Aspirat ist für eine Diagnosestellung <i>nicht</i> ausreichend.		EK	

Tabelle 2 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 [33] und den Erfahrungen der Autoren.

4.2.1. Referenzpathologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.4.	Die histologische Diagnose sollte durch einen hämatopathologisch erfahrenen Pathologen gestellt werden.		EK	

4.3. Anforderung an die Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.5.	Nach histologischer Diagnosestellung sollten Untersuchungen zum Staging und Therapiebedarf innerhalb von 4-6 Wochen abgeschlossen sein.		EK	

4.3.1. Untersuchungen bei Diagnosestellung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.6.	Nach Diagnosestellung sollten die folgenden Untersuchungen zum Staging und Bestimmung des Therapiebedarfs erfolgen: <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		EK	
4.7.	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.		EK	
4.8.	Nach Diagnosestellung sollte als prognostischer Parameter der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) errechnet und interpretiert werden. <i>Siehe auch Kapitel 4.5</i>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.9.	Bei Verdacht auf eine in der klinischen und bildgebenden Untersuchung nicht ausreichend erfasste Krankheitsmanifestation, klinisch unklaren Symptomen oder Laborwertveränderungen sollten weitere Verfahren durchgeführt werden.		EK	
4.10.	Vor der Therapie mit Anthrazyklinen soll eine Echokardiographie zur Bestimmung der ventrikulären Funktion durchgeführt werden.		EK	
4.11.	Vor Einleitung einer systemischen Therapie soll eine Hepatitis B, C und HIV Serologie durchgeführt werden.		EK	

4.3.2. Knochenmarkpunktion

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.12.	Im Rahmen des Stagings nach Diagnosestellung des folliculären Lymphoms sollte eine Knochenmarkstanzbiopsie und Knochenmarkaspiration zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls erfolgen.		EK	
4.13.	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		EK	

4.3.3. Untersuchungen bei „watch and wait“

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.14.	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.		EK	

4.3.4. Erneute Untersuchung vor Therapieeinleitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.15.	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. <i>Siehe Kapitel 4.3.1</i>		EK	

4.3.5. Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.16.	Bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine Transformation sollte eine Staging Untersuchung / weiterführende Diagnostik innerhalb von 2-4 Wochen durchgeführt werden.		EK	
4.17.	Bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom soll die Manifestation histologisch untersucht werden.		EK	
4.18.	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>		EK	

4.4. Geriatrisches Screening und Assessment

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.19.	Bei älteren Patienten oder Patienten mit erheblicher Komorbidität sollte bei Erst- oder Rezidivdiagnose eines therapiepflichtigen folliculären Lymphoms ein geriatrisches Screening (z.B. mit Geriatrics 8) und ggf. auch Assessment vorgenommen werden und das Ergebnis bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.		EK	

4.5. Prognostische/prädiktive Faktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.20.	Bei Erstdiagnose eines follikulären Lymphoms <i>sollte</i> der FLIPI zur Abschätzung des möglichen Krankheitsverlaufs herangezogen werden.		EK	
4.21.	FLIPI, FLIPI-2 und m7-FLIPI <i>sollen nicht</i> zur Therapiesteuerung eingesetzt werden.			

Tabelle 3: Risikofaktoren zur Bestimmung des FLIPI (nach [34])

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 4: 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

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 [35-37]. 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 [38].

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) [39, 40]. Die histologischen Grade 1, 2 und 3 des folliculären Lymphoms unterscheiden sich nicht in ihrer Stoffwechselaktivität (gemessen mit dem „Standardized Uptake Value“, SUV) [41, 42]. Da der SUV bei aggressiven Lymphomen meist höher ist als bei indolenten [36, 43], 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.22.	Die PET/CT <i>kann</i> die Knochenmarkbiopsie in der Initialdiagnostik des folliculären Lymphoms <i>nicht</i> ersetzen.		EK	

4.6.2.2. PET/CT im Stadium I/II

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.23.	<p>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 folliculären Lymphoms eine PET/CT zur genauen Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und zur Festlegung der Größe des Strahlenfelds durchgeführt werden.</p> <p><i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i></p>		EK	

4.6.2.3. PET/CT zur Abschätzung der Prognose

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.24.	Eine Zuordnung von im Biopsat erfassten Muskelfasern (M. propria- vs. M. mucosae-Anteile) kann durch eine vergleichende Immunhistochemie von Smoothelin und glattmuskulärem Aktin erleichtert werden.	0	⊕⊕⊕⊖ (OS, PFS)	[44], [45]

4.6.2.4. Diagnostik während der Induktionstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.25.	Außerhalb klinischer Studien sollte beim folliculären Lymphom eine PET/CT während der Induktionstherapie nicht durchgeführt werden.	B	⊕⊕⊕⊖ (OS, PFS)	[46-49]

4.6.2.5. Diagnostik nach Abschluss der Induktionstherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.26.	<p>Nach Abschluss der Induktionstherapie sollte eine PET/CT durchgeführt werden.</p> <p><i>CAVE: Eine PET/CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</i></p>	B	⊕⊕⊕⊖ OS, PFS	[50], [51], [52], [49], [53], [54]

4.6.3. Diagnostik im Rezidiv

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.27.	Zur Definition des Therapieergebnisses und Abschätzung der Prognose kann beim rezidierten follikulären 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>	0	⊕⊕⊕⊖ PFS OS nicht berichtet	[55], [56], [57]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.28.	Außerhalb klinischer Studien sollen Therapieentscheidungen nicht anhand von MRD Befunden getroffen werden.		EK	
4.29.	Außerhalb klinischer Studien sollte eine MRD Bestimmung nicht erfolgen.		EK	

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 [58].

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 [59]. 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 [59, 60].

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 [61] dies dokumentiert eine disseminierte Erkrankung. In einer aktuellen Untersuchung im Rahmen der MIR-Studie [62] 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 [63].

Patienten in klinischer Remission nach Induktion und ohne Nachweis residueller Lymphomzellen auf einem Sensitivitätsniveau von 0,001 % haben ein verbessertes progressionsfreies Überleben [59, 63-66]. und ein verlängertes Gesamtüberleben [67, 68]. Dabei wird die Prognose nicht dadurch beeinflusst, mit welcher Therapie das molekulare Ansprechen erreicht wurde [63, 67, 68].

Ein anhaltend MRD-negativer Status unter einer Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20-Antikörper ist mit einer langanhaltenden Remission und günstigen Prognose assoziiert [67, 69]. Ein Wiederauftreten messbarer Lymphomzellen (MRD-Rezidiv) unter der Erhaltungstherapie ist jedoch mit einem klinischen Rezidiv in einem Zeitraum von 12-18 Monaten assoziiert [67]. 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 [70].

4.8. Stadieneinteilung von Patienten mit einem folliculären Lymphom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.30.	Patienten mit einem folliculären Lymphom sollen nach der Ann Arbor Klassifikation in Stadien eingeteilt werden.		EK	
4.31.	Ein diffuser extralymphatischer Befall oder ein Befall mit ≥ 2 Läsionen in einem extralymphatischen Organ soll als ein Stadium IV gewertet werden.		EK	

Tabelle 5: 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 6: Kriterien für den Befall einer Lokalisation (Staging System nach Lugano: [40])

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 7: Staging System nach Lugano: [40]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.32.	Bei Erstdiagnose des malignen Lymphoms <i>soll</i> ein Screening auf psychische Belastungen anhand geeigneter psychometrischer Instrumente (z.B. Disstress Thermometer) mit validen Schwellenwerten erfolgen.		EK	

4.9.1. Grundlagen der Psychoonkologischen Diagnostik

4.9.2. Psychoonkologisches Screening

Tabelle 8 Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente.

Risikogruppe	Belastungsgrad	Schwellenwerte		
		Distress-Thermometer (Range 0-10)	HADS	
			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

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 [71, 72].

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 dimensional 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 [71].

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 [73].

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 [74, 75].

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 [76], wird der dimensionale Ansatz der klinischen Schweregrade zur diagnostischen Urteilsfindung in der Psychoonkologie empfohlen [77]. 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 [78, 79].

4.10. Fertilitätsprotektive Maßnahmen

4.10.1. Risiken für die Fertilität

Die Fertilität von Patienten mit follikulärem 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 [80].

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

4.10.1.1. Risiko durch das follikuläre Lymphom

Spezifische Studien für das follikuläre Lymphom liegen nicht vor. Bei Frauen mit Lymphomen wurde gezeigt, dass die Erkrankung mit einer reduzierten ovariellen Reserve assoziiert ist [81, 82]. Die Ätiologie dieser Befunde ist ungeklärt, möglicherweise sind Cytokine pathophysiologisch beteiligt [81]. 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 [83, 84]. Studien für das follikuläre 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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.33.	<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>		EK	
4.34.	<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>		EK	

Hinsichtlich der spezifischen Risiken für Männer und Frauen wird auf die Langversion verwiesen (Kap. 4.10.1.2.1 ff.).

4.10.1.3. Risiko durch Immuntherapien und zielgerichtete Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
4.35.	<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>		EK	

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 [80] verwiesen.

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

Hinsichtlich der spezifischen Optionen für Männer und Frauen wird auf die Langversion verwiesen (Kap. 4.10.2.1 ff.).

5. Aufklärung des Patienten und Therapieplanung

5.1. Aufklärung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.1.	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.		EK	
5.2.	Zur Unterstützung des Aufklärungsprozesses und der Entscheidungsfindung können auch schriftliche Materialien und andere geeignete Medien eingesetzt werden.		EK	
5.3.	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 		EK	
5.4.	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.		EK	
5.5.	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>		EK	
5.6.	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.		EK	

5.2. Therapieplanung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
5.7.	Die Aufklärung über die Therapie soll von einem Arzt durchgeführt werden, der über Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit dieser Erkrankung verfügt.		EK	
5.8.	Im Fall einer Indikation zur Therapie eines follikulären Lymphoms sollte der Einschluss in eine klinische Studie geprüft werden.		EK	
5.9.	Die Behandlung und die Nachsorge eines Patienten mit follikulärem Lymphom sollte multidisziplinär und multiprofessionell durchgeführt werden.		EK	
5.10.	Eine Vorstellung des Patienten in einem Tumorboard zur Planung der Therapie sollte erfolgen.		EK	

6. Therapie der frühen Stadien

6.1. Strahlentherapie versus Strahlentherapie mit Systemtherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.1.	Eine Therapie mit potenziell kurativer Intention sollte als Bestrahlung in Kombination mit einer Systemtherapie durchgeführt werden.	B	⊕⊕⊕⊕ (OS, PFS, Safety) QoL n.b.	[85]
6.2.	Eine Therapie mit potenziell kurativer Intention sollte als Bestrahlung in Kombination mit Rituximab durchgeführt werden. <i>CAVE: Off-label use Rituximab</i>	B	⊕⊕⊕⊕ (OS, PFS, Safety) ⊕⊕⊕⊕ (QoL).	[62], [86]
6.3.	Patienten mit frühen Stadien, bei denen eine Strahlentherapie nicht möglich ist, sollen bei Bestehen einer Behandlungsindikation, wie Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV behandelt werden.	EK		

6.1.1. Asymptomatische Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.4.	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.	0	⊕⊕⊕⊕ (OS) PFS, Safety;QoL n.b.	[87]

6.2. Bestrahlungsvolumen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.5.	Die Bestrahlung soll einer involved-site Bestrahlung entsprechen.	EK		

6.3. Strahlendosis

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
6.6.	Bei Strahlentherapie mit potenziell kurativem Therapieansatz in Kombination mit Rituximab sollte eine Dosis von 30 Gy (ohne makroskopischen Rest) bzw. 40 Gy (mit makroskopischem Rest) appliziert werden. <i>CAVE: Off-label use Rituximab</i>	B	⊕⊕⊕⊕ (OS, PFS, Safety) ⊕⊕⊕⊕ (QoL).	[62]

7. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie in fortgeschrittenen Stadien III und IV

7.1. Patienten mit niedriger Tumorlast und ohne klinische Symptomatik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.1.	<p>Bei asymptomatischen Patienten mit niedriger Tumorlast <i>soll</i> eine „watch and wait“ Strategie verfolgt werden.</p> <p>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:</p> <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) • 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 <p>- Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites</p>	A	<p>⊕⊕⊕⊖ (PFS)</p> <p>⊕⊕⊖⊖ (OS, Safety, QoL)</p>	[88], [89], [90], [91], [92]

7.2. Patienten mit hoher Tumorlast und/oder klinischer Symptomatik

7.2.1. Indikationsstellung zur Therapie:

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.2.	Eine Therapie soll in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und der Tumorlast eingeleitet werden.		EK	

7.2.2. Art der Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.3.	Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV, bei denen eine Behandlungsindikation besteht und bei denen keine Einschränkung der Behandlungsfähigkeit besteht, sollen initial mit der Kombination eines anti-CD20-Antikörpers plus Chemotherapie behandelt werden.	A	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (Safety), QoL n.b.	[93], [94], [95], [96]

7.2.3. Anti-CD20-Antikörper

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.4.	Als anti-CD20-Antikörper sollen Rituximab oder Obinutuzumab eingesetzt werden.		EK	

7.2.4. Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.5.	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>	B	⊕⊕⊖⊖ (OS, QoL) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (Safety)	[97], [98], [99]
7.6.	Bei Kontraindikationen gegen Bendamustin oder CHOP kann CVP oder eine Monotherapie mit einem anti-CD20-Antikörper zum Einsatz kommen.		EK	

7.2.5. „Chemotherapie-freie“ Behandlungskonzepte

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
7.7.	<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>		EK	

8. Systemische Postinduktions-Therapien in der Erstlinientherapie

8.1. Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung

8.1.1. Anti-CD20-Antikörper-Erhaltung nach Immunchemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.1.	Bei Ansprechen auf eine kombinierte Immunchemotherapie soll eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltung über 2 Jahre in der Erstlinientherapie angeboten werden.	A	⊕⊕⊕⊖ (OS,PFS) ⊕⊕⊖⊖ Safety QoL.n.b.	[100]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.2.	Nach einer Bendamustin-haltigen Induktion sollte eine anti-infektiöse Prophylaxe bei infektionsgefährdeten Patienten erwogen werden. <i>Siehe auch Kapitel 13.1.1</i>		EK	

8.1.3. Verkürzte Rituximab-Erhaltung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.3.	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>	0	⊕⊕⊖⊖ (OS) ⊕⊕⊖⊖ (PFS, Safety) QoL.n.b.	[101]

8.2. Alfa-Interferon

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.4.	Bei Patienten, bei denen eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie nicht infrage kommt, kann eine Interferon Erhaltung gegeben werden.	0	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ Safety ⊕⊖⊖⊖ QoL	[102], [103]

8.3. Radioimmuntherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.5.	Die Radioimmuntherapie kann nach einer Chemotherapie-haltigen Induktion erwogen werden.	0	⊕⊕⊕⊖ (OS, Safety) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) QoL n.b.	[104]

8.4. Vakzinierungsstrategien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.6.	Eine Anti-Idiotyp-Vakzinierung nach einer Chemotherapie-Induktion soll außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden.	A	⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (Safety) QoL, OS n.b.	[105], [106]

8.5. Autologe Stammzell-Transplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
8.7.	Bei Ansprechen auf eine anti-CD20-Antikörper/Chemotherapie Induktion soll in der Primärtherapie eine autologe Stammzell-Transplantation außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	A	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ Safety QoL n.b.	[107]

9. Spezielle Subgruppen

9.1. Pathologische Begutachtung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.1.	Die Diagnose der speziellen Subgruppen des folliculären Lymphoms sollte durch einen hämatopathologisch erfahrenen Pathologen gestellt werden.		EK	

9.2. In Situ folliculäre Neoplasie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.2.	Die In situ folliculäre Neoplasie soll nach Ausschluss einer systemischen Erkrankung nicht behandelt und nur routinemäßig nachbeobachtet werden.		EK	
9.3.	Die Diagnostik zum Ausschluss einer systemischen Erkrankung soll entsprechend der Diagnostik zur initialen Stadieneinteilung erfolgen. <i>Siehe Kapitel 4.3</i>		EK	
9.4.	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.		EK	
9.5.	Bei histologischen Grenzbefunden sollte eine erneute diagnostische Biopsie einer anderen Region angestrebt werden.		EK	

9.3. Folliculäre Lymphome Grad 3A

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.6.	Die Therapie des folliculären Lymphom Grad 3A im lokalisierten wie im fortgeschrittenen Stadium soll den Empfehlungen für das folliculäre Lymphom Grad 1 und Grad 2 entsprechen.		EK	

9.4. Follikuläre Lymphome Grad 3B

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.7.	Patienten mit einem follikulären Lymphom Grad 3B sollen wie de novo diffuse großzellige B Zell Lymphome (DLBCL) behandelt werden.		EK	

9.5. Primär extranodale follikuläre Lymphome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.8.	Die Therapie des primär extranodalen follikulären Lymphoms sollte je nach Ausbreitung interdisziplinär festgelegt werden.		EK	
9.9.	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>		EK	
9.10.	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.		EK	
9.11.	Bei disseminiertem Befall sollte eine Therapie entsprechend des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms durchgeführt werden. <i>Siehe Kapitel 7.</i>		EK	
9.12.	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.		EK	

9.6. Primär intestinale follikuläre Lymphome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.13.	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.		EK	
9.14.	Patienten mit DTFL sollten bei asymptomatischem Verlauf beobachtet werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.15.	Bei Lymphom-bedingten Symptomen sollte eine Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper (mit oder ohne begleitende Chemotherapie) oder ggf. eine lokalisierte Bestrahlung durchgeführt werden.		EK	
9.16.	Im Falle einer Strahlentherapie sollte zur Reduktion der Kurz- und Langzeit-Toxizität nicht das gesamte Abdomen ("abdominelles Bad") bestrahlt werden.		EK	
9.17.	Bei Hinweis auf Lymphknotenbeteiligung oder systemischen Befall soll die Behandlung entsprechend der Therapie-Empfehlungen zum typischen folliculären Lymphom erfolgen.		EK	

9.7. Primär kutane folliculäre Lymphome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.18.	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.		EK	
9.19.	Bei Patienten mit einem unilokulären Befall eines kutanen folliculären Lymphoms sollte entweder eine Lokaltherapie (Exzision, Bestrahlung) oder bei Beschwerdefreiheit ein abwartendes Verhalten verfolgt werden.		EK	
9.20.	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>		EK	
9.21.	Nur in Fällen, in denen eine alleinige Rituximab-Therapie nicht anspricht und ausgeprägte Symptome vorliegen, sollte eine Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie durchgeführt werden.		EK	

9.8. Folliculäres Lymphom - pädiatrischer Typ

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.22.	Beim pädiatrischen Typ des folliculären Lymphoms sollte nach Ausschluss einer systemischen Erkrankung nur eine zurückhaltende Therapie (Resektion, Radiatio) oder eine abwartende Haltung angeboten werden.		EK	

9.9. Transformierte folliculäre Lymphome

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.23.	Bisher unbehandelte folliculäre Lymphome sollen bei histologischer Transformation in ein aggressives Lymphom wie de novo diffuse großzellige B Zell Lymphome (DLBCL) behandelt werden. 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).		EK	
9.24.	Bei einer histologischen Transformation, die zeitnah nach Chemoimmuntherapie auftritt, sollte nach erfolgreicher Salvagetherapie eine hochdosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten erfolgen.		EK	
9.25.	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. <i>CAVE: Off-label use Rituximab</i>		EK	
9.26.	Bei Transformation eines folliculären Lymphoms nach einer Chemoimmuntherapie sollten Patienten, wenn möglich, in klinischen Studien behandelt werden.		EK	

9.10. Stark begleiterkrankte / funktionell eingeschränkte Patienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.27.	Bei funktionell schwerer eingeschränkten Patienten mit Therapiebedarf soll beurteilt werden, ob der reduzierte Allgemeinzustand überwiegend auf die Lymphom- oder auf chronische Begleiterkrankungen zurückzuführen ist.		EK	
9.28.	Bei komorbiditätsbedingt reduziertem Allgemeinzustand sollen neben der Behandlung der Komorbiditäten auch früh einsetzende, palliativ-medizinische und rehabilitative (einschließlich geriatrischer) Maßnahmen angeboten werden.		EK	
9.29.	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>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
9.30.	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>		EK	

10. Rezidivdiagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung

10.1. Diagnostik des Rezidivs

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.1.	Bei klinischem Verdacht auf ein Rezidiv sollen die bereits bei der initialen Diagnostik beschriebenen Verfahren zur Anwendung kommen. <i>Siehe Kapitel 4.3.</i>		EK	

10.2. Die histologische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.2.	Bei Verdacht (klinisch, laborchemisch, bildgebend) auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom soll die Manifestation histologisch untersucht werden.		EK	
10.3.	Bei einem Rezidiv mit Therapieindikation sollte eine histologische Untersuchung des betroffenen Gewebes erfolgen.		EK	
10.4.	Die histologische Diagnostik im Rezidiv soll in Bezug auf Methode, Materialart und Referenzpathologie wie bei der Primärdiagnostik erfolgen. <i>Siehe Kapitel 4.2</i>		EK	

10.3. Anforderung an die Diagnostik

10.3.1. Zeitpunkt und Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.5.	Bei Verdacht auf ein Rezidiv sollten die diagnostischen Maßnahmen innerhalb von vier bis sechs Wochen erfolgen.		EK	
10.6.	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>		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.7.	Bei der Diagnostik des Rezidivs sollte eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden, falls sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben.		EK	
10.8.	Vor Einleitung einer systemischen Therapie soll eine Hepatitis B, C und HIV Serologie durchgeführt werden.		EK	
10.9.	Bei komorbiden Patienten kann bei fehlender therapeutischer Konsequenz eine reduzierte / keine Stadien-Diagnostik erfolgen.		EK	
10.10.	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>		EK	

10.4. Prognostische/prädiktive Faktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
10.11.	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.		EK	

11. Therapie des Rezidivs

11.1. Chemoimmuntherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.1.	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.	B	⊕⊕⊕⊖ (OS, Safety) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (QoL)	[108], [109], [110]
11.2.	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>		EK	
11.3.	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>		EK	
11.4.	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.		EK	
11.5.	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.		EK	
11.6.	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>	B	⊕⊕⊕⊕ (OS, PFS) ⊕⊕⊕⊖ (Safety, QoL)	[110]
11.7.	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.8.	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.	0	⊕⊕⊕⊖ (PFS, Safety) OS, QoL n.b.	[111, 112]

11.2. Neue Substanzen

11.2.1. Neue Substanzen mit Zulassung beim follikulären Lymphom

11.2.1.1. Idelalisib

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.9.	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)	0	⊕⊕⊕⊖ (OS, PFS) ⊕⊕⊕⊖ (Safety) QoL n.b.	[113], [114], [115]

11.2.2. Neue Substanzen ohne Zulassung, jedoch breiter Studienlage

11.2.2.1. Lenalidomid

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.10.	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>	0	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (Safety) PFS, QoL n.b.	[116]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.11.	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.	EK	Siehe Langversion	[117], [118], [119]

11.3. Erhaltungstherapie

11.3.1. Rituximab

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.12.	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.	B	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS Safety) ⊕⊕⊕⊕ QoL	[120], [100]
11.13.	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, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.		EK	

11.3.1.1. Obinutuzumab

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.14.	Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat. <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>	B	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS, Safety) QoL n.b.	[110]

11.4. Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.15.	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.		EK	

11.5. Autologe Transplantation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.16.	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von 2 Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.		EK	
11.17.	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.		EK	
11.18.	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>	0	⊕⊕⊕⊖ (OS, PFS) ⊕⊕⊖⊖ (Safety) QoL n.b.	[121]

11.6. Allogene Transplantation

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 % [122-124] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [122, 124-128]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [129-132]. 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 [125]. Das folliculäre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [123].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [122, 123, 127, 133]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerter) Transplantate erhöht [133, 134].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim folliculären Lymphom hoch wirksam [134, 135].

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 [123-125, 127, 131, 133, 134] 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 [136].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.19.	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines folliculären Lymphoms in Betracht gezogen werden	B	⊕⊕⊕⊖ (OS, PFS, Safety) ⊕⊕⊕⊖ QoL	[122], [125], [130]

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
11.20.	Bei Patienten mit chemosensitivem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.		EK	
11.21.	Bei Patienten mit chemorefraktärem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.		EK	
11.22.	Als Spender sollten HLA-idente Familienspender bevorzugt werden, und im Falle von deren Nichtverfügbarkeit HLA-idente (10/10) unverwandte Spender.		EK	

12. Nachsorge und Rehabilitation

12.1. Langzeitüberwachung und Rezidivfrüherkennung

12.1.1. Routinemäßige Kontrolluntersuchungen

12.1.1.1. Zeitliches Intervall

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.1.	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.		EK	

12.1.1.2. Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.2.	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.		EK	
12.3.	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>		EK	
12.4.	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.		EK	
12.5.	In der Verlaufskontrolle können eine Röntgenuntersuchung des Thorax und eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt werden, insbesondere wenn das follikuläre Lymphom vor der Behandlung intrathorakal bzw. intraabdominell oder retroperitoneal lokalisiert war.		EK	

12.2. Rezidivverdacht

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.6.	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.		EK	

12.2.1. Verdacht auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.7.	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>		EK	

12.3. Früherkennung von Sekundärneoplasien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.8.	Patienten, die an einem folliculären Lymphom erkrankt sind oder waren, soll zu den im Rahmen der Krebsfrüherkennung empfohlenen Untersuchungen geraten werden.		EK	

12.4. Spätfolgen und Organtoxizität

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.9.	Patienten, die eine Therapie zur Behandlung des folliculären Lymphoms (insbesondere Anthrazykline) erhalten haben, sollten in den Nachsorgeuntersuchungen hinsichtlich Organtoxizitäten evaluiert werden.		EK	
12.10.	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.		EK	

12.5. Rehabilitation

12.5.1. Medizinisch-onkologische Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.11.	Alle Patienten mit follikulärem Lymphom sollen über die Möglichkeiten der Inanspruchnahme von onkologischen Rehabilitationsleistungen informiert und beraten werden.		EK	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
12.12.	Bei älteren Patienten mit einem follikulären Lymphom und gleichzeitig diagnostizierten geriatrischen Syndromen sollte mit dem Ziel einer Verbesserung von Gesamtprognose, Therapie-durchführbarkeit und -verträglichkeit eine geriatrische Intervention erwogen werden (z.B. im Rahmen einer geriatrischen Frührehabilitation oder Rehabilitation).		EK	

13. Supportivtherapie, Palliativmedizin und Komplementärmedizin

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 Tumorthherapie 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 follikulären Lymphoms in besonderer Form auftreten.

- Prävention infektiöser Komplikationen
- Tumorthherapie induzierte Neutropenie
- Tumorthherapie induzierte Anämie
- Tumorthherapie induzierte periphere Neurotoxizität

- Tumor-assoziierte Fatigue
- Tumorthherapie 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 follikulären 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, Tumorthherapie induzierte Diarrhoe, orale Mucositis durch systemische Tumorthherapie, ossäre Komplikationen, Paravasate, sowie supportive Maßnahmen in der Radioonkologie verweisen wir auf die Leitlinie zur Supportivtherapie [137]:

<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 [138].

Aber auch eine Chemotherapie mit Bendamustin kann zu zellulären Immundefekten führen mit deutlich erhöhtem Risiko für Infektionen durch opportunistische Keime, bspw. durch *Pneumocystis jiroveci* [139-141].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
13.1.	Bei Patienten <i>sollte</i> bei Erstdiagnose, vor geplanter Therapie und in der Nachsorge der Vakzinierungsstatus erhoben werden.		EK	

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 [142]:

<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-fuo-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 [137]:

<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 [137]:

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

13.1.4. Neurotoxizität – Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
13.2.	Eine Anamnese und klinische Untersuchung des neurologischen Status soll vor Einleitung einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatienten erfolgen. <i>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Supportivtherapie</i>		EK	
13.3.	Vor jedem Zyklus soll eine genaue Anamnese unter besonderer Berücksichtigung möglicher Neurotoxizitäten, und ggf. auch eine Untersuchung des Neuro-Status, erfolgen. <i>Leitlinienadaptation S3-Leitlinie Supportivtherapie</i>		EK	

Tabelle 9: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park [143]

Substanz	Therapie-assoziierte Risikofaktoren			
Vincristin	Erhöhtes Risiko für Neurotoxizität: Einzeldosis > 2 mg, 4-10mg/m ² 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				

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 [144]. 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 [145].

Eine Verbesserung von Fatiguesymptomen und -belastungen kann durch nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie psychosoziale Interventionen, Bewegungstherapie und körperliches Training erzielt werden [146]. 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 [147].

Zur Erfassung und zum Management von Fatigue verweisen wir auf die Leitlinie zum Hodgkin-Lymphom [148]:

<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 [71]:

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

Für Empfehlungen zum Umgang mit Fatigue in der palliativmedizinischen Versorgung verweisen wir auf die Leitlinie Palliativmedizin [149]:

<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“ [137]:

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

13.2. Komplementärmedizin

13.2.1. Ärztliche Kommunikation zur Komplementärmedizin

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
13.4.	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.		EK	

13.2.2. Pflanzliche Präparate

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

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 [150-152].

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

Weitere Informationen zu Vitamin D: siehe Kapitel 13.2.3.1 der Langversion.

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 [71]:

<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 [147]. 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 [71, 137]:

<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 Tumorbilogie 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 [149]:

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

14. Qualitätsindikatoren

Tabelle 10: 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
QI 3: Involved-site oder involved-field Bestrahlung bei Follikulärem Lymphom		
Zähler: Anzahl Patienten mit involved-site oder involved-field Bestrahlung Nenner: Alle Patienten mit Follikulärem Lymphom (C82) und Bestrahlung als Erstlinientherapie	6.5. Die Bestrahlung <i>soll</i> einer involved-site Bestrahlung entsprechen.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig involved-site oder involved-field Bestrahlung bei Erstlinientherapie Bestrahlung
Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Ausschließlich Qualitätsindikator 1 ist mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 06.2019).		

15. Forschungsfragen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Lit.
15.1.	In vielen Bereichen der Diagnostik und Therapie des folliculären Lymphoms besteht Forschungsbedarf, der von onkologisch tätigen Ärzten und Patienten unterstützt werden <i>sollte</i> .		EK	

Weiterführende Informationen zu den folgenden Themengebieten befinden sich in der Langversion:

- Versorgungsforschung
- Therapieindikation
- Biobanking
- Patientenstratifikation
- Beurteilung des Therapieerfolgs
- Diagnostik und Therapie limitierter Stadien des folliculären Lymphoms.
- Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Stadien des folliculären Lymphoms
- Diagnostik und Therapie des Rezidivs
- Diagnostik und Therapie von Subgruppen
- Definition der klinischen Relevanz von Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen den verschiedenen Subgruppen und den typischen Formen des folliculären Lymphoms.

16. Anlagen

16.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

16.1.1. 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

16.1.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 11](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 11: 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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
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 Hidemann
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
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

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
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 Fettscher
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 Centruns 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.

16.1.3. Arbeitsgruppen

Bei dem Kick-Off Meeting der Leitlinie wurden Arbeitsgruppen zur Bearbeitung der Themen der Leitlinie gegründet, siehe [Tabelle 12](#).

Tabelle 12: 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

16.1.4. 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.

16.1.5. **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

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

16.2. Methodische Erläuterungen

16.2.1. 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.

16.2.1.1. Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [153]. 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 [154]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [154]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [155]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [156]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [157]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [158]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [159]

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [160]

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

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group

(www.gradepro.org):

Tabelle 13: 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.	⊕⊖⊖⊖

16.2.2. 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 [161]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 16.1.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in [Tabelle 15](#) den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe 16.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe 16.2) 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 14](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 14: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 15: 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.

16.2.3. **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.

16.2.4. **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 14](#).

17. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungen.....	8
Tabelle 2 Histologische Klassifikation folliculärer Lymphome	20
Tabelle 3: Risikofaktoren zur Bestimmung des FLIPI (nach [34])	24
Tabelle 4: 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.....	24
Tabelle 5: Staging System nach Ann Arbor	29
Tabelle 6: Kriterien für den Befall einer Lokalisation (Staging System nach Lugano: [40])	30
Tabelle 7: Staging System nach Lugano: [40].....	31
Tabelle 8 Schwellenwerte für den klinischen Einsatz validierter Screeninginstrumente.	31
Tabelle 9: Inzidenz- und Therapie-assoziierte Risikofaktoren für Vincristin nach Susanna Park [143]..	62
Tabelle 10: Qualitätsindikatoren	66
Tabelle 11: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	68
Tabelle 12: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	73
Tabelle 13: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE.....	78
Tabelle 14: Schema der Empfehlungsgraduierung	78
Tabelle 15: Konsensusstärke	79

18. Literaturverzeichnis

1. Koch-Institut, R., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017.
2. 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.
3. Morton, L.M., et al., *Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001*. Blood, 2006. **107**(1): p. 265-276.
4. 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.
5. 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.
6. Sant, M., et al., *Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study*. The Lancet. Oncology, 2014. **15**(9): p. 931-942.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Goldin, L.R., et al., *Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes*. British journal of haematology, 2009. **146**(1): p. 91-94.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Skibola, C.F., et al., *A meta-analysis of genome-wide association studies of follicular lymphoma*. BMC genomics, 2012. **13**: p. 516.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. Hedstrom, L., et al., *Modulation of enzyme specificity by site-directed mutagenesis*. Methods in enzymology, 1991. **202**: p. 671–687.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Psaltopoulou, T., et al., *Alcohol consumption and risk of hematological malignancies: A meta-analysis of prospective studies*. International journal of cancer, 2018.
30. 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.
31. Larfors, G., et al., *Parental Age and Risk of Lymphoid Neoplasms*. American journal of epidemiology, 2017. **186**(10): p. 1159–1167.
32. Melenotte, C., et al., *B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to Coxiella burnetii*. Blood, 2016. **127**(1): p. 113–121.
33. 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.
34. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1258–65.
35. Elstrom, R., et al., *Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification*. Blood, 2003. **101**(10): p. 3875–6.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Lopci, E., et al., *FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(5): p. 864-71.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Herfarth, K., et al., *Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma*. HemaSphere, 2018. **2**(6).
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.

70. 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.
71. 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>.
72. Holland, J., et al., *Psycho-Oncology 2nd Edition*. 2 ed. 2010, New York: Oxford University Press.
73. 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.
74. 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.
75. Wise, T., M. Biondi, and A. Costantini, *Psycho-Oncology*. First ed. 2013, Arlington: American Psychiatric Publishing.
76. 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.
77. Kusch, M., H. Labouvie, and B. Hein-Nau, *Klinische Psychoonkologie*. 2013, Heidelberg: Springer.
78. 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.
79. 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.
80. Guideline of the DGGG, D.a.D.S.k.-L., *Fertility preservation for patients with malignant disease*. AWMF Registry No.015/082, 2017.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Bahadur, G., et al., *Semen quality before and after gonadotoxic treatment*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(3): p. 774-81.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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 BRIGHT study.* Blood, 2014. **123**(19): p. 2944-52.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Baldo, P., et al., *Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD004629.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Levy, R., et al., *Active idiotypic vaccination versus control immunotherapy for follicular lymphoma.* J Clin Oncol, 2014. **32**(17): p. 1797-803.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.

136. Pidala, J., C. Anasetti, and H. Jim, *Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Blood, 2009. **114**(1): p. 7-19.
137. 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>
138. Ärzteschaft, A.d.d., *Schwere Immundefekte nach Behandlung mit Rituximab*. Deutsches Ärzteblatt 2018. **115**(49).
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Park, S.B., et al., *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis*. CA Cancer J Clin, 2013. **63**(6): p. 419-37.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. Knips, L., et al., *Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **1**: p. CD009075.
148. 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/>.
149. 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/>.
150. 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)*. Aktual Ernährungsmed, 2015. **40**(05): p. e1-e74.
151. Paul, C., *Ernährung und Krebs - Was kann die Diätberatung leisten?* Aktual Ernährungsmed, 2001. **26**(04): p. 153-159.
152. 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.
153. 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.
154. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 401-6.
155. 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.
156. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. J Clin Epidemiol, 2011c. **64**(12): p. 1294-302.
157. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision*. J Clin Epidemiol, 2011a. **64**(12): p. 1283-93.
158. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. J Clin Epidemiol, 2011b. **64**(12): p. 1303-10.

159. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias*. J Clin Epidemiol, 2011d. **64**(12): p. 1277-82.
160. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011e. **64**(12): p. 1311-6.
161. 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>].