

# Erstlinientherapie beim diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom

## Personalisierte Therapie oder alles mit R-CHOP?

In den letzten Jahren waren die Fortschritte beim Verständnis der Molekularbiologie des diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms beachtlich. Die im Titel dieses Artikels gestellte Frage ist vor diesem Hintergrund somit naheliegend: Kann dies therapeutisch umgesetzt werden und zu einer Verfeinerung der Therapie des häufigsten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms führen?

URBAN NOVAK

SZO 2018; 4: 22–25.



Urban Novak

Das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit 30 bis 40% der häufigste Lymphomtyp. Es ist sowohl phänotypisch als auch genetisch – und damit auch klinisch – eine sehr heterogene Erkrankung. Diagnostische und potenziell therapeutisch angehbare genetische Veränderungen existieren derzeit nicht. Mit der Standardchemotherapie CHOP in Kombination mit dem CD20-Antikörper Rituximab (bzw. bald auch dessen Biosimilars) wird, abhängig von der Risikokategorie gemäss (aa)IPI, aber unabhängig vom Alter, ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 50 bis 94% erreicht. Die Heilungschancen liegen um 60% (1, 2). Über die Jahre wurde versucht, dieses nicht gänzlich befriedigende Resultat zu verbessern. Als Grundlagen hierzu dienten die bereits erwähnten prognostischen Risikokategorien und in der Folge auch die ursprünglich mittels Genexpression definierten molekularen Untergruppen.

### Neuere Therapiestrategien in der Erprobung

Die Verbesserungsversuche (vgl. Tabelle 1) umfassten kürzere (d.h. 14-tägige) Therapieintervalle (3, 4), den Zusatz von Etopophos (5), intensivere Chemotherapien (6–8), inklusive Eskalierungen mit einem Burkitt-ähnlichen Schema bei positivem Interim-PET (7), die Verwendung eines mutmasslich effektiveren Anti-

CD20-Antikörpers (9, 10), sowie Erhaltungstherapien mit Rituximab (11) oder Lenalidomid (12).

DA-EPOCH-R, bei welchem die Chemotherapiesubstanzen kontinuierlich verabreicht werden und die Dosis anhand der Hämatotoxizität angepasst wird, hat in Kohorten von Burkitt- (13) und primär mediastinalen Lymphomen (14) erstaunlich gute Resultate gezeigt. Entsprechend wurde dieses Schema gegenüber R-CHOP nun auch für das DLBCL untersucht (15). Zur Enttäuschung vieler blieben die Therapieveruche mit DA-EPOCH-R wie auch die früher in diesem Abschnitt erwähnten Bemühungen allesamt ohne Verbesserung des Gesamtüberlebens. Letzteres sollte das eigentliche Ziel der Behandlung sein; umso erstaunlicher ist daher die Tatsache, dass das Gesamtüberleben nur bei einer der als positiv kolportierten Studien der primäre Endpunkt war (16). Auf die zusätzliche Gabe von 2-mal Rituximab im Anschluss an die 6 Zyklen R-CHOP kann aufgrund der Daten der PETAL-Studie ohne Effizienz einbuße ebenfalls verzichtet werden (7).

Eine Ausnahme von diesen durchwegs negativen Resultaten liess sich mit dem R-AVCBP-Schema erreichen, da es dem R-CHOP überlegen ist (17). Das Schema findet aber aufgrund der Komplexität und der Notwendigkeit zur Hospitalisation ausserhalb des französischsprachigen Europa keine breite Anwendung.

### Aktuelle ESMO-Guidelines im Visier

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass intensivere Therapieschemata (anstelle von R-CHOP), zum Beispiel mit Etopophos, aber auch R-ACVBP,

#### ABSTRACT

##### Firstline therapy in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

In the last years, research in molecular biology has provided valuable insights into DLBCL, the most frequent lymphoma entity. By comparison with normal B cell subsets, gene-expression analysis has revealed three subtypes of DLBCL with distinct genetic alteration. To improve our first line therapy results, clinical research has now considered these findings. In a dry summary, R-CHOP-21 remains the current standard of care for DLBCL patients.

**Keywords:** DLBCL, R-CHOP, molecular & genetic subtypes

#### Verwendete Abkürzungen:

EFS = event-free survival; OS = overall survival;  
PFS = progression-free survival; FFS = failure-free survival;  
RT = Radiotherapie; GEP = gene-expression profiles;  
IHC = immunohistochemistry; GCB = germinal center B-cell;  
ABC = activated B-cell.

Tabelle 1:

**Vergleichsstudien mit R-CHOP-Therapie**

Konzept	Vergleich	Endpunkt	Anzahl PatientInnen	Bemerkungen	Resultat	Referenz #
Dosis-Dichte	R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14	EFS	602	Alter 60–80, IPI > 1; keine RT	Negativ	3
	R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14	OS	1080	Alter > 18, alle Risiken; RT nicht definiert	Negativ	4
Anderer Antikörper	R-CHOP-21 vs. G-CHOP-21	PFS	1418	Alter > 18, IPI > 2; RT nicht definiert	Negativ	9
	R-CHOP-14 vs. R-Avastin-CHOP	PFS	787	Alter > 18	Negativ	10
Alternatives Schema	R-CHOP-21 vs. R-ACVBP	EFS	380	Alter 18–59, aaIPI 0–1; keine RT	<b>Positiv</b>	17
	R-CHOP-21 vs. DA-EPOCH-R	EFS	524	Alter > 18, alle Risikofaktoren	Negativ	15
+ Etopophos	R-CHOP-14 vs. R-CHOEP-14	PFS	230	Alter 18–60, aa-IPI 2 oder 3; RT unterschiedlich	Negativ	5
Initiale Hochdosis	R-CHOP-14 vs. R-MAD	FFS	399	Alter 18–65, aaIPI 2-3; RT auf PET+ Herde	Negativ (für OS)	8
Erhaltung	R-CHOP-like → +/- Rituximab	EFS	662 (DLBCL)	Mehrere Lymphomtypen, alle Risiken	Negativ; Männer ?	11
	R-CHOP-14/21 → +/- Lenalidomid	PFS	650	Alter 60–80, aaIPI > 1	<b>Positiv</b> (OS aber gleich)	12
	R-CHOP → +/- Enzastaurin	DFS	758	Alter > 18	Negativ	19
	R-CHOP/R-EPOCH → +/- Everolimus	DFS	742	Alter > 18, IPI > 3	Negativ	21
Konsolidierung	Hochdosis-Therapie nach R-CHOP	PFS & OS	397	Mehrere aggr. Lymphome; nur Konsolidierung	<b>Positiv für IPI &gt; 4</b>	16

Abkürzungen: EFS = event-free survival; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; FFS = failure-free survival; RT = Radiotherapie.

randomisiert nicht bei der Gruppe mit besonders hohem Rückfallrisiko, also aaIPI ≥ 2, untersucht wurden. Stossenderweise suggerieren dies die aktuellen ESMO-Guidelines (18). Eine Therapieintensivierung kann für DLBCL-PatientInnen lediglich in der Konsolidierung einen Nutzen bringen (16). Entsprechend diesen Daten bieten wir unseren therapiemotivierten HochrisikopatientInnen (IPI ≥ 4) am Inselspital nach Erreichen einer Remission mittels Standardtherapie eine Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie und Transfusion autologer Stammzellen an. Die Selektionierung basiert somit auch auf dem Ansprechen auf die Standardtherapie, verbessert also das Resultat von R-CHOP *per se* nicht. Die analoge Anwendung dieses Vorgehens zur Rückfallprophylaxe bei PatientInnen mit «double»- und «triple-hit»-Lymphomen (Nachweis von Translokationen am BCL2- oder BCL6-Genlocus in Kombination mit einem Bruch im Locus des MYC-Gens) ist derzeit eine reine Extrapolation.

Obgleich die Resultate der bereits erwähnten PETAL-Studie (7) noch nicht bekannt waren, sind 6 Zyklen R-CHOP-21 in den aktuellen ESMO-Guidelines als Standardtherapie aufgeführt (18). Dieses Schema wurde kürzlich auch als solches am Schweizer Konsensus (SOHC, Ende Juni 2018) akzeptiert. 6-mal R-CHOP-21 sollte entsprechend die Basistherapie beziehungsweise der Standardarm für alle zukünftigen klinischen Studien beim DLBCL sein.

**Erkenntnisse der Molekularbiologie im Visier**

Bei einer Anzahl weiterer Studien (Tabelle 1), allesamt ebenfalls ohne Vorteil gegenüber R-CHOP alleine,

sind bei oberflächlicher Betrachtung Erkenntnisse zur Molekularbiologie eingeflossen. So hemmt beispielsweise Enzastaurin die Protein Kinase Cβ, welche in der NF-κB-Signalkaskade involviert ist. Letztere spielt beim DLBCL unzweifelhaft eine zentrale Rolle (19). Dass eine Enzastaurin-Erhaltungstherapie über 3 Jahre gegenüber Placebo aber keinen Effekt erzielen konnte (20), mag dadurch erklärt sein, dass in der Studie nicht nach dem therapeutischen Target stratifiziert wurde. In der PILLAR-Studie wurde der mTOR-Inhibitor Everolimus placebokontrolliert bei einer Hochrisikopopulation untersucht, was ebenfalls kein spezifischer molekularer Surrogatmarker ist (21). Die Wirkungslosigkeit von Bevacizumab zusätzlich zu R-CHOP könnte auf einem überschätzten oder zumindest nicht gänzlich verstandenen Effekt der Angiogenese respektive VEGF beim DLBCL basieren (10). Diese Strategien, welche sich quer durch die onkologische Literatur ziehen, sind nicht zielführend.

Richtig frustrierend wurde es aber erst, als die ersten Resultate von drei Studien bekannt wurden, welche erstmals die seit Jahren bekannten molekularen Subgruppen (19) berücksichtigt haben (Tabelle 2). Die Aufteilung in diese molekularen Subgruppen bezüglich der Ursprungszelle (GCB- und ABC-Subtypen) mit teilweise spezifischen Alterationen liessen berechtigte Hoffnungen auf therapeutische Verbesserungen aufkommen. Bei der REMoDL-B-Studie, an der auch die Lymphomgruppe der SAKK aktiv beteiligt war, wurde während des ersten Chemotherapiezyklus zentral der molekulare Subtyp bestimmt. Ab dem zweiten Zyklus R-CHOP erhielten die Patienten

Tabelle 2:

**Verbesserungen von R-CHOP; molekulare Subgruppen**

Konzept	Vergleich	Endpunkt	Anzahl PatientInnen	Bemerkungen	Resultat	Referenz #
Bortezomib, stratif.	R-CHOP-21 +/- Bortezomib ( <i>REMoDL-B</i> )	PFS	918	GCB & ABC (GEP), Alter > 18, alle Risiken	Negativ	22
Bortezomib für Non-GC	R-CHOP-21 +/- Bortezomib ( <i>PYRAMID</i> )	PFS	206	Non-GC (IHC); Alter > 18	Negativ	23
Lenalidomid für ABC	R-CHOP vs. R2-CHOP ( <i>ROBUST</i> )	PFS	560	ABC (GEP), Alter > 18, IPI > 2	Noch nicht verfügbar	-
	R-CHOP vs. R2-CHOP ( <i>ECOG 1412</i> )	PFS	345	GCB & ABC (GEP), Alter > 18, IPI > 2	Noch nicht verfügbar	-
Ibrutinib für ABC	R-CHOP-21 +/- Ibrutinib ( <i>PHOENIX</i> )	EFS	524	Alter > 18; alle Risikofaktoren	Negativ (*)	*

Abkürzungen: EFS = event-free survival; PFS = progression-free survival; GEP = gene-expression profiles; IHC = immunohistochemistry;  
 \* Mitteilung von Janssen vom 11. Juli 2018 (<https://www.janssen.com/janssen-provides-update-imbruvic-ibrutinib-phase-3-phoenix-trial-newly-diagnosed-non-germinal>).

randomisiert zusätzlich Bortezomib. Die Wahl dieses Proteasomenhemmers erfolgte aufgrund der (wenn auch wenig spezifischen) Wirkung auf die NF-κB-Signalkaskade. Die Studie konnte keinen Nutzen dieser Substanz gegenüber R-CHOP nachweisen (22). Überraschend war zudem die Tatsache, dass diese grösste und erste prospektiv-randomisierte Studie die Resultate diverser, auch neuerer, retrospektiver Studien und Analysen (9) nicht bestätigen konnte: Die Prognose des GCB-Subtyps war nicht besser als diejenige des ABC-Subtyps mit präferenziell aktivierter NF-κB-Signalkaskade. Das mag auch das Resultat der ebenfalls negativen PYRAMID-Studie erklären, deren Design vollumfänglich auf der angenommenen, ungünstigeren Prognose des ABC-Subtyps basierte (23). Wie in Anbetracht der wirtschaftlichen Konsequenzen seit einiger Zeit immer öfter zu beobachten ist, wurde das ebenfalls negative Resultat der PHOENIX-Studie zunächst den Aktionären des Sponsors mitgeteilt (Tabelle 2). Diese Phase-III-Studie (R-CHOP +/- der BTK-Inhibitor Ibrutinib) wurde aufgrund von Resultaten einer Phase-Ib-Studie gestartet, was neben der Gefahr unterschätzter Toxizität auch das Risiko in sich birgt, die Wirksamkeit zu überschätzen. Derzeit noch nicht bekannt sind die Resultate der beiden Studien, die beim ABC-Subtyp den Nutzen von Lenalidomid zusätzlich zu R-CHOP untersuchen.

**Diskussion um die Bestimmungsmethode des molekularen Subtyps**

Die ernüchternde Situation ist weniger auf die verwendeten Substanzen selbst zurückzuführen, sondern ist eher das Resultat signifikanter methodologischer Unzulänglichkeiten bei der Planung der Phase-III-Studien (24). Nicht nur beim DLBCL unterscheiden sich die PatientInnen in retro- und prospektiven Studien. Die aktualisierte WHO-Klassifikation fordert, dass die Bestimmung des molekularen Subtyps und die FISH-Analysen für die Translokationen am BCL2-, BCL6- und MYC-Genlokus Teil der Routinediagnostik sind. Es wurde kürzlich gezeigt, dass das Intervall zwischen der Diagnose und dem Thera-

piebeginn die DLBCL-Prognose massgeblich beeinflusst (26). Vor diesem Hintergrund sei erwähnt, dass der molekulare Subtyp und der Nachweis von Translokationen derzeit ohne therapeutische Konsequenz bleiben. Während die Unterteilung mittels Genexpression (GEP, oder die kommerziellen Methoden wie Nano-String oder HTG) drei Subgruppen liefert (GCB, ABC und die unklassifizierbare Gruppe [U]), werden die DLBCL bei den auf Immunhistochemie-basierten Methoden (27) nur in zwei Gruppen (GCB und Non-GCB) unterteilt. Interessanterweise ist der Anteil der DLBCL, welcher sich mittels Genexpression bezüglich der Ursprungszelle nicht einteilen lässt (U), über die Jahre von 21 auf 11% gesunken (unpublizierte Beobachtung). Als Konsequenz davon hat derzeit die noch vor wenigen Jahren unter «Lymphomaniacs» hitzig geführte Diskussion über die optimale Methode zur Bestimmung des molekularen Subtyps durch die mittlerweile vorhandenen klinischen Daten klar an Brisanz eingebüsst.

**Schlussfolgerung**

Welcher Weg führt aus der aktuellen Sackgasse? Es ist bemerkenswert, dass sich die klinischen Studien praktisch vollständig auf den ABC-Subtyp fokussiert und diesen primär als prognostisch ungünstige Erkrankung wahrgenommen haben. Die Unterscheidung in die molekularen Subtypen, die auf der vermuteten Ursprungszelle basieren, ist nicht prädiktiv, und therapeutisch angehbare Surrogatmarker, zum Beispiel für die Aktivität der NF-κB oder der «chronisch-aktiven B-Zell-Rezeptor»-Signalkaskade fehlen derzeit.

Kürzlich präsentierte Arbeiten haben durch Integration verschiedener Techniken, die in der Routine derzeit nicht zur Verfügung stehen, neue molekular-genetische Subgruppen des DLBCL definiert (Tabelle 3) (28, 29)). Die Suche nach therapeutisch angehbaren Gruppen ist aufgrund der genetischen Heterogenität des DLBCL schwierig. Im Gegensatz beispielsweise zu den soliden Tumoren sind die «Targets» nicht einfach hemmbare Kinasen, sondern Sig-

Tabelle 3:

**Molekulargenetische Subgruppen des DLBCL**

Molekulargenet. Subtyp	Charakterisierung	Prävalenz (%)	Anteil (%) ABC vs. GCB (vs. U)	Mögliche Therapie	Prognose	Referenz #
MCD	MYD88L265- und CD79B-Mutationen	8	96 vs. 1 (vs. 3)	BTK-Hemmer (z. B. Ibrutinib) Protein-Kinase-C-β-Hemmer (z. B. Enzastaurin)	ungünstig	29
N1	NOTCH1-Mutationen	2	95 vs. 0 (vs. 5)	SYK-Hemmer PD-1-Hemmer	ungünstig	
BN2	BCL6-Fusionen und NOTCH2-Mutationen	14,8	41 vs. 19 (vs. 40)	BTK-Hemmer (z. B. Ibrutinib) SYK-Hemmer	günstig	
EZB	EZH2-Mutationen und BCL2-Mutationen	21,8	3 vs. 88 (vs. 9)	EZH2-Hemmer	günstig	
Cluster 1	BCL6-Alterationen; Mutationen in NOTCH2-Signalkaskade Mutationen in BCL10, A20 und FAS Umgehung der Immunantwort (B2M, FAS, PD-L1/2) MYD88nonL265	nicht berichtet	ABC > GCB	«gegen» NOTCH und BCL6 Immuntherapien	günstig	28
Cluster 2	TP53-Mutationen und 17p-Verlust 9p21.13/CDKN2A-Verlust	nicht berichtet	«COO-unabhängig»	?	ungünstig	
Cluster 3	BCL2-Mutationen Mutationen in KMT2D, CREBBP, EZH2	nicht berichtet	95% GCB-DLBCL	EZH2 und CREBBP-Hemmer BCL2 und PI3K-Hemmer	ungünstig	
Cluster 4	Umgehung der Immunantwort (Mut. in CD58 und CD70) BCR-Signalkaskade (RHOA und GNA13) NF-κB (CARD11); JAK/STAT (BRAF und STAT3)	nicht berichtet	meist GCB-DLBCL	JAK/STAT-Hemmer BRAF/MEK1-Hemmer	günstig	
Cluster 5	Amplifikationen BCL2 und MALT1 Mutationen in CD79B und MYD88L265	nicht berichtet	96% ABC-DLBCL	BCR/TLR-Hemmer BCL2-Hemmer	ungünstig	
Cluster 0	Keine genetischen Driver Immuninfiltrate; grosse B-Zellen	nicht berichtet	ABC > GCB	?	günstig	

Abkürzung: COO = cell of origin

nalkaskaden, in welchen sich (bei einer unterschiedlichen Anzahl von PatientInnen) Mutationen, aber auch Deletionen oder Amplifikationen finden.

Wer sich also von derartigen Arbeiten schnelle Antworten und Lösungen erhofft, muss gebremst werden: Die Integration dieser Information in zukünftige klinische Studien wird eine Herausforderung; diese erfordert eine intensive Zusammenarbeit zwischen der (Molekular-)Pathologie, Statistikern und Klinikern, die alle auch bereit sind, neue Wege zu gehen. Zurzeit sollten sich die HämatonkologInnen eingestehen, dass sie kein besseres Schema als 6-mal R-CHOP-21 haben, das sie aber gut kennen und mit welchem rund 60% der DLBCL-PatientInnen langfristig geheilt werden können.

Die grösseren Fortschritte, vor allem auch in Richtung personalisierter Medizin, werden derzeit in der Behandlung von Rückfällen, zum Beispiel mit den zellulären Immuntherapien, insbesondere CAR-T-Zellen, erzielt. ■

*PD Dr. med. Urban Novak*  
Präsident der Projektgruppe Lymphome der SAKK  
Leitender Arzt und Leiter der Poliklinik  
Medizinische Onkologie, Inselspital  
Universitätsspital Bern  
E-Mail: urban.novak@insel.ch

*Danksagung an Frau Dr. B. Jeker, Medizinische Onkologie, Inselspital, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.*

*Interessenkonflikte: keine.*

**Merkmale**

- **6-mal R-CHOP-21 ist die Standardtherapie** des diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms.
- **Diverse Bemühungen**, dessen Resultate zu verbessern, sind gescheitert.
- **Die Pflichtinformation der molekularen Subgruppe** bleibt derzeit ohne Konsequenz.
- **Neue molekulargenetische Subgruppen** wurden definiert und sollten in klinischen Studien berücksichtigt werden.

### Quellen:

1. Coiffier B et al.: Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010; 116(12): 2040–2045.
2. Pfreundschuh M et al.: CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011; 12(11): 1013–1022.
3. Delarue R et al.: Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6): 525–533.
4. Cunningham D et al.: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013; 381 (9880): 1817–1826.
5. Vitolo U et al.: Comparison Of R-CHOP14 and R-CHOEP14 As First Line Treatment In Young Patients With High-Risk (aalPI 2-3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Joint Analysis Of Two Prospective Phase III Randomized Trials Conducted By The Fondazione Italiana Linfomi (FIL) and The German High-Grade Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2013; 122(21): 4341 (abstract).
6. Cheson B D.: Time to remember to forget dose-intensification in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29(30): 3954–3956.
7. Duhrsen U et al.: Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2024–2034.
8. Chiappella A et al.: Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1076–1088.
9. Vitolo U et al.: Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3529–3537.
10. Seymour J F et al.: R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. *Haematologica* 2014; 99(8): 1343–1349.
11. Jaeger U et al.: Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica*. 2015; 100(7): 955–963.
12. Thieblemont C et al.: Lenalidomide Maintenance Compared With Placebo in Responding Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With First-Line Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol*. 2017; 35(22): 2473–2481.
13. Dunleavy K et al.: Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(20): 1915–1925.
14. Dunleavy K et al.: Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1408–1416.
15. Wilson W W et al.: Phase III Randomized Study of R-CHOP vs. DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood* 2016; 128(22): 469 (abstract).
16. Stiff P J et al.: Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(18): 1681–1690.
17. Recher C et al.: Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9806): 1858–1867.
18. Tilly H et al.: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v116–125.
19. Novak U, Pasqualucci L, Dalla-Favera R.: *Molecular Biology of Lymphomas*. in: *CANCER: Principles & Practice of Oncology* (9th edition). (V.T. DeVita, T.S. Lawrence, and S.A. Rosenberg, Editors.) Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins 2011.
20. Crump M et al.: Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Enzastaurin Versus Placebo in Patients Achieving Remission After First-Line Therapy for High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(21): 2484–2492.
21. Witzig T E et al.: Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2018; 29(3): 707–714.
22. Davies, A et al.: A Prospective Randomised Trial of Targeted Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Based upon Real-Time Gene Expression Profiling: The Remod-B Study of the UK NCRI and SAKK Lymphoma Groups (ISRCTN51837425) *Blood*. 2015; 126: 812.
23. Leonard J P et al.: Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(31): 3538–3546.
24. Iacoboni G et al.: Methodology of clinical trials evaluating the incorporation of new drugs in the first-line treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a critical review. *Ann Oncol*. 2018; 29(5): 1120–1129.
25. Swerdlow S H et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390.
26. Maurer M J et al.: Diagnosis-to-Treatment Interval Is an Important Clinical Factor in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Has Implication for Bias in Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2018; 36(16): 1603–1610.
27. Hans C P et al.: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004; 103(1): 275–282.
28. Chapuy B et al.: Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018; 24(5): 679–690.
29. Schmitz R et al.: Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1396–1407.