



# Aggressive B-Celle Lymfomer

Burkitt lymfom (BL), Burkitt-like lymfom med 11q-forandringer (BLL11q), High-grade B-cellelymfom med MYC- og BCL2- og/eller BCL6-rearrangement, dobbelthit (HGBL-DH) og High-grade B-cellelymfom, not otherwise specified (HGBL-NOS)

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

24. august 2020 (DLG)

#### **Administrativ godkendelse**

3. februar 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. december 2022

### **INDEKSERING**

Burkitt, Lymfom, Aggressivt, 11q, High-grade, kræftsygdom, intervention

# Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik.....	3
Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering.....	3
Primær behandling.....	4
Relaps behandling og refraktær sygdom.....	5
Responseevaluering og kontrol.....	6
2. Introduktion.....	7
3. Grundlag.....	10
Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik.....	10
Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering.....	12
Primær behandling.....	14
Relaps behandling og refraktær sygdom.....	16
Responseevaluering og kontrol.....	17
4. Referencer.....	19
5. Metode.....	21
6. Monitoreringsplan.....	22
7. Bilag.....	23

## Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik

1. Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk undersøgelse af tumor materiale (A).
2. Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D).
3. Nålebiopsier (bør være grov nål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D).
4. Aggressive B-cellelymfomer diagnosticeres efter WHO klassifikationen (A).

## Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

5. Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen med tilføjelse af bulky sygdom hvis påvist (Bilag 1) (A).
6. Bulky tumor defineres som: Enhver masse > 7,5 cm i længste diameter
7. Risikofaktorer: forhøjet LDH, Ann Arbor stadium III-IV, WHO 2-4, bulk, abdominal sygdom eller CNS sygdom (C).
8. lav-risiko patienter defineres som patienter uden kendte risikofaktorer. De fleste patienter har en eller flere risikofaktorer, og er således høj-risiko patienter (D)
9. HIV-positive patienter i HAART-behandling tåler almindeligvis standard Burkitt behandling (D).
10. Arbejdsgruppen foreslår at BLL11q og HGBL-NOS behandles som BL (D).
11. For behandling af HGBL-DH henvises til DLGs rekommandation for DLBCL, der har et afsnit om Double-hit lymfomer.
12. Udredning anbefales at indeholde følgende:

- Sygehistorie inkl. evaluering af B-symptomer, CNS symptomer, WHO-performance.
- Knoglemarvsundersøgelse med materiale til morfologi, immunhistokemi og flowcytometri.
- Blod til udstryg og flowcytometri mhp. evt. leukæmisering.
- Blodprøver: Hæmatologiske værdier, Væsketal, levertal og laktat dehydrogenase (LDH) og urat, samt screening for human immunodeficiens virus (HIV) og hepatitis B og C.
- Lumbalpunktur mhp. CNS-involvering.
- PET-CT scanning anbefales før behandlingsstart (D), alternativt CT scanning. MR-scanning af neuroakse ved mistanke om CNS-sygdom.
- EKG, evt. MUGA/ekkokardiografi ved mistanke om betydende hjertesygdom (før kardiotoxisk kemoterapi).
- Yngre mænd skal tilbydes nedfrysning af sæd.

## Primær behandling

13. Behandling af BL bør starte hurtigst praktisk muligt efter at diagnosen er stillet (MS).

14. Der er stor risiko for tumorlyse syndrom, og patienten skal være velhydreret før behandlingsstart. Allopurinol eller alternativt rasburikase er obligatorisk (MS).

15. Høj-risiko BL hos yngre patienter behandles med R-CODOX-M/IVAC (Bilag 3) (B) eller R-BFM (Bilag 4) (B).

Disse to regimer betragtes som ligeværdige til behandling af yngre patienter (B).

16. Lav-risiko BL hos yngre patienter behandles med R-CODOX-M (Bilag 3) (B) eller R-BFM (Bilag 4) (B).

Disse to regimer betragtes som ligeværdige til behandling af yngre patienter. Hvis der ikke opnås CR ved R-BFM efter 2.serie skalt behandlingen intensiveres til 6 serier (B).

17. BL hos ældre patienter behandles med R-BFM i reduceret dosis (Bilag 5) (B).
18. Der bør tilstræbes kortest mulig tid imellem behandlingsserier. Næste serie kan almindeligvis startes ved begyndende hæmatologisk regeneration (dvs. neutrofile > 1 mia/l, og TRC > 75) (B).
19. Ældre svækkede patienter der ikke vurderes til at kunne tåle R-BFM i reduceret dosis, kan forsøges palliativt behandlet med R-CHOP og MTX (It eller systemisk) (D).
20. Interim evaluering. Anbefalet modalitet er PET-CT-scanning. Evt Knoglemarvsbiopsi. Udføres ved R-BFM (abab eller abca), R-CODOX-M og R-CODOX-M/IVAC efter 2 serie. Ved R-BFM (abcabc) efter 3. serie. (D)
21. Ved utilfredsstillende respons (dvs. ikke CR eller god PR) midtvejs planlægges stamcellehøst i forbindelse med en af de resterende behandlingsserier (D).

Alder	Lav Risiko	Høj Risiko
15-55 år	R-BFM (ABCA) (intensivering til abcabc hvis ikke CR efter 2. Serie) eller R-CODOX-M (x3)	R-BFM (ABCABC) eller R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)
56+ år	R-BFM reduceret dosis (ABAB) intensivering til ABABAB hvis ikke CR efter 2. Serie	R-BFM reduceret dosis (ABABAB)

## Relaps behandling og refraktær sygdom

22. Ud fra NCCN guidelines foreslås følgende behandlingsregimer: R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-IVAC (hvis ikke fået i 1.linie), R-HD-AraC.
23. CNS profylakse kan gives parallelt.

**24. Til konditionering ved ASCT bruges BEAM regimet.**

## Responseevaluering og kontrol

**25. Responseevaluering udføres efter endt kemoterapi, og består af blodprøver, billeddiagnostik (PET-CT) og knoglemarvs biopsi (undlades hvis seneste knoglemarvs undersøgelse var uden tegn på lymfom).**

**26. Ved opnået CR anbefales 2-3 års kontrol. Uden rutine scanninger (B).**

**27. Hvis CR ikke opnås anbefales biopsi af restforandring, for at udelukke restsygdom.**

## 2. Introduktion

Burkitt lymfom (BL) har en historisk rolle i både forståelse af tumorgenese og behandling med kemoterapi. Det er den første humane tumor, der blev associeret med en virus og en af de første tumorer, hvor man har påvist en kromosomal translokation, der aktiverer et onkogen. Det var også den første børnetumor, som blev behandlet med kemoterapi alene.

BL er opkaldt efter Denis Burkitt, irsk børnekirurg fra Mulaga Hospital i Kampala, Uganda, som i 1958 beskrev det kliniske billede med hurtigtvoksende tumorer lokaliseret til kæben eller abdomen hos børn i Afrika. Kort efter publicerede O'Connor og Davis et review om maligne sygdomme hos børn i Afrika, og i deres opgørelse havde ca 50% af alle cases lignende kliniske og patologiske billeder som dem, Burkitt havde rapporteret. Sygdommen blev identificeret som et lavt differentieret lymfom, og senere opkaldt efter Burkitt. Kirurgi havde begrænset effekt på sygdommen. Da Burkitt havde fået adgang til kemoterapi, i første omgang som enkelt dosis methotrexat i 1960, afprøvede han det på to patienter med langvarig remission hos den ene. Efterfølgende behandlede han 90 børn med kombination af methotrexat, cyklofosamid og vincristin, og 82% opnåede CR eller PR.

Tre virologer, Michael Anthony Epstein, Yvonne Barr og Bert Achong påviste i 1964 viruspartikler i tumurvæv fra samme patientgruppe. Samtidig rejste Burkitt rundt i Afrika og fandt lymfomer hos børn i alle malaria-ramte områder. Association af lymfomet med malaria og Epstein-Barr virus (EBV) har inspireret forskerne i hele verden, men den præcise mekanisme, som udløser malignitet i EBV inficerede B-celler er fortsat uafklaret.

WHO klassifikation af Burkitt lymfom beskriver tre kliniske varianter: Endemisk, sporadisk og immundefekt-associeret.

Litteraturen om disse sygdomme er begrænset. Bortset fra BL, er sygdomsenhederne først nyligt etablerede og der findes ikke litteratur der beskriver behandling af disse nye enheder, BLL11q, HGBL-NOS og HGBL-DH. For BL findes der ej heller data fra randomiserede undersøgelser (fraset brugen af Rituximab). Der findes flere retrospektive opgørelser og fase II studier, hvorfra data pga. varierende diagnostiske kriterier, ændringer i klassifikation over tid, aldersvariation og varierende inklusionskriterier, kun vanskeligt lader sig sammenligne. Mange data stammer fra pædiatriske patienter. Litteraturen har således visse begrænsninger, og rekommandationens styrke derfor ikke høj. Dette fremgår af de angivne evidensgrader og rekommandationsstyrker.

På den anden side er der gode erfaringer med at behandle BL. Håndteringen af den enkelte patient, i form af hurtig diagnostik, opstart af behandling uden unødigt forsinkelse og opmærksomhed på kortest mulig tid mellem behandlingsserierne, er af afgørende betydning for behandlingsresultatet. Om et bestemt behandlingsregime er de andre overlegent, er til gengæld ikke klart. Patienter der er i remission et år efter afsluttet behandling kan se frem til samme livslængde som baggrundsbefolkningen.



De øvrige aggressive lymfomer, BLL11q-, HGBL-NOS (og HGBL-DH), er en heterogen gruppe af lymfomer. Mange patienter med sådanne lymfomer er inkluderet i ovennævnte studier, og er således behandlet på samme vis som BL. Der kan derfor argumenteres for at behandle disse som BL.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

### Patientgruppe

Denne rekommandation omhandler diagnostik, behandling og opfølgning af patienter med:

- Burkitt lymfom (BL)
- Burkitt-like lymfom med 11q-forandringer (BLL11q)
- High-grade B-cellelymfom, not otherwise specified (HGBL-NOS).

Behandling af High-grade B-cellelymfom med *MYC*- og *BCL2*- og/eller *BCL6*-rearrangement, dobbelthit (HGBL-DH), er beskrevet i DLGs rekommandation for DLBCL.

### Klinisk præsentation & Epidemiologi

Burkitt lymfom (BL) har ubehandlet et særdeles aggressivt forløb, og der er beskrevet fordoblingstid af tumoren på 24 timer. Pga. dette har de fleste patienter en kort sygdomsanamnese og på diagnositidspunktet ofte stor tumorbyrde og moderat til svært forhøjet P-laktatdehydrogenase (LDH) og hyperurikæmi. Klinisk inddeles BL i tre epidemiologiske varianter: Endemisk, sporadisk og immundefekt (aids-relateret) BL. I det følgende beskrives de tre klinisk præsentationer og deres epidemiologi.

#### *Endemisk BL*

Den endemiske form for BL optræder overvejende i Afrika omkring ækvator, og ses hos børn i alderen 4-7 år, hvor dreng:pige-ratio er ca. 2:1. Denne undertype korrelerer geografisk til udbredningen af endemisk malaria, ligesom tidlig og svær infektion med *Epstein-Barr virus* (EBV) spiller sandsynligvis også en rolle i forhold til den høje incidens af BL omkring ækvator (1). Lymfomet er hyppigst lokaliseret til kæbe og/eller orbita. I Denis P. Burkitts eget materiale fra Uganda anføres, at tumoren hos 70 % af børnene under 5 år var lokaliseret til kæben (2). Lymfomet debuterer også hyppigt i abdomen svarende til ileum og coecum, og ikke sjældent er sygdommen lokaliseret til nyrer, gonader, mammae og glandula thyroidea (3). Involvering af CNS, enten i form af lymfoceller i spinalvæsken, hjernenerveparese eller paraplegi pga. lymfomindvækst i spinalkanalens beskriveres som debutsymptom hos helt op mod 40 % af patienterne (4). Lymfom i hjerneparenchymet er sjældent ved sygdomsdebut, men ses ved relaps af sygdommen (5).

#### *Sporadisk BL*

Sporadisk BL findes over hele verden og udgør 1-2 % af non-Hodgkin-lymfomer hos voksne i den vestlige verden (incidensen i Danmark er 13-15 nye tilfælde per år). Hos voksne er medianalderen ca. 30 år på diagnositidspunktet, men sygdommen forekommer også hos meget gamle patienter. I den vestlige del af verden er kønsforskellen udtalt, idet mand:kvinde-ratio er ca. 3:1. Hos 80-90 % af patienterne er lymfomet lokaliseret til abdomen, medens lokalisation til kæben er sjældent ved denne form (< 15 % ved sygdomsdebut).

Hyppigst findes tumoren i ileo-coecal-regionen og kan debutere med mavesmerter pga. hurtig tumurvækst, evt. ledsaget af ascites. Undertiden er første symptom akut abdomen i form af tarmløbning, ileus, symptomer på appendicitis eller tarmperforation. Også ved den sporadiske form kan lymfomet være lokaliseret til gonader, nyrer, mammae og glandula thyroidea, og selvom der påvises bulky tumor (lymfomasser  $\geq 7,5$  cm i diameter), er lymfomet ofte dissemineret på diagnosetidspunktet (5). Primær CNS-involvering er sjælden, men uden profylaktisk kemoterapi, som passerer blod-hjerne-barrieren, er der betydelig risiko for et senere relaps i CNS. Alle hjernenerver kan afficeres, men hyppigst ses påvirkning af n. ophtalmicus og n. facialis.

#### *Immundefektassocieret BL*

Denne undertype af BL ses hyppigere hos HIV-positive patienter end hos patienter med andre immundefekter. Risikoen for BL hos HIV-positive op mod 200-1000 gange højere end hos baggrundsbefolkningen. BL optræder, i modsætning til de øvrige højmalignt lymfomer hos denne immundefekte patientgruppe, medens *cluster of differentiation* (CD)4+-tallet stadig er højt ( $> 200$  celler/ $\mu$ L) (6). BL udgør ca. 25-40 % af de HIV-associerede NHL, og er ikke sjældent den første sygdomsmanifestation hos HIV-positive patienter og er aids-definerende. Ved immundefektassocieret BL er sygdommen ofte klinisk i stadium III-IV (Ann Arbor) på debuttidspunktet og ikke sjældent med stor ekstranodal tumorbyrde i bl.a. knoglemarven (7).

#### *Burkitt Leukæmi*

BL findes i alle tre patientgrupper også i en akut leukæmisk variant (tidligere kaldet ALL-L3) uden lymfomer eller hepato-splenomegali, men med tendens til spredning til CNS. Histologisk er de lymfoblastære celler ved leukæmien karakteriseret ved talrige vakuoler i cytoplasmaet, hvor mistanken om diagnosen således kan fås ved mikroskopi af et perifert blodudstryk.

#### *BLL11q, HGBL-DH og HGBL-NOS*

Tidligere WHO klassifikationer har indeholdt diagnoser som "Burkitt-like Lymphoma" (BLL), og "Atypisk Burkitt Lymphoma" og "B-celle lymfom, uklassificerbart, med træk intermedært mellem diffust storcellet B-celle lymfom og Burkitt lymfom (DLBCL/BL)". Disse kategorier eksisterer ikke længere, og bliver derfor heller ikke længere diagnosticeret.

Seneste WHO klassifikation beskriver følgende diagnoser, som er delvist overlappende med de tidligere diagnoser BLL11q, HGBL-DH og HGBL-NOS (1).

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik

1. **Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk undersøgelse af tumor materiale (A).**
2. **Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D).**
3. **Nålebiopsier (bør være grov nål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D).**
4. **Aggressive B-cellelymfomer diagnosticeres efter WHO klassifikationen (A).**

#### Litteratur- og evidensgennemgang

##### Gruppen af Aggressive B-celle lymfomer indeholder følgende diagnoser

###### *Klassisk Burkitt lymfom (BL)*

Typisk har BL klassiske morfologiske træk som er fælles for hovedparten af endemisk BL, sporadisk BL og immundefekt-associeret BL. Arkitekturen er diffus og præget af et monotont billede af middelstore lymfoceller med rund, ensartet kerne med flere små nukleoler, sparsomt cytoplasma, høj mitoseaktivitet og mange apoptotiske legemer. Benigne makrofager ligger spredt mellem lymfocellerne, hvor de fagocytterer apoptoselegemerne og giver ophav til et "starry sky" mønster, som er tydeligt ved lav forstørrelse. Ved cytologisk undersøgelse er lymfocellerne karakteriserede ved et dybt basofilt cytoplasma med vakuoler. Sjældne tilfælde, specielt i forbindelse med HIV-infektion, har plasmacytoide træk.

Tumorcellerne i BL, også den leukæmiserede variant, er modne kimcenterderiverede B-lymfocytter, og de udtrykker derfor CD45, CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5 og membranøs IgM med letkæderestriktion. De udtrykker desuden kimcentermarkørerne CD10 og Bcl6, er kraftigt positive for Myc, og har en meget høj proliferationsrate med typisk >95% Ki67-positive celler. BL-celler er negative for CD3, CD5, cyklin D1, TdT og Bcl2. Enkelte tilfælde er svagt positive for Bcl2. Hovedparten af endemisk BL er EBV-positive med *in situ* hybridiseringsteknik, mens under halvdelen af sporadisk BL og immundefekt-associeret BL er EBV-positive.

Cytogenetisk er BL karakteriseret ved en simpel karyotype med kun få cytogenetiske forandringer. Ved FISH-undersøgelse har mindst 90% af klassisk BL MYC-translokation fra 8q24 til IG-loci, oftest IGH (14q32), sjældnere IGK (2p12) eller IGL (22q11). MYC-translokationer af non-IG-type er meget sjældne eller ikkeeksisterende ved klassisk BL. Der ses ikke rearrangement af BCL2 eller BCL6.

Sekvensstudier viser få, men hyppige, mutationer i BL. Cirka 50% af BL har mutationer i TCF3-signalkaskaden, som blandt andet er vigtig for reguleringen af kimcentre. Således har omtrent 20%

aktiverende mutation i *TCF3* og 30% har inaktiverende mutation i *TCF3*-inhibitoren *ID3*. Sporadisk BL har desuden hyppigt mutationer i *CCND3* (30%) eller *CDKN2A* (20%), hvilket fremmer den hurtige proliferation.

BL udviser et bredere morfologisk spektrum end det typiske billede beskrevet ovenfor, idet nogen grad af variation i cellernes form og størrelse er tilladelig. I WHO 2001 blev disse tilfælde benævnt atypisk BL, men de er siden WHO 2008 ikke længere skilt ud som en morfologisk variant. Når morfologien er atypisk bør man sikre sig, at de øvrige immunfænotypiske og genetiske træk fuldt understøtter en BL-diagnose. Dette inkluderer blandt andet en proliferationsrate >95%, svag eller ingen Bcl2-ekspression, samt påvist translokation af *MYC*, men ikke af *BCL2* eller *BCL6*.

#### *Burkitt-like lymfom med 11q-forandringer (BLL11q)*

Ikke alle lymfomer med BL-lignende morfologi og klinik har påviselig *MYC*-rearrangement. Som ny provisorisk enhed i WHO 2016 beskrives en sjælden gruppe af aggressive B-cellelymfomer som på mange måder - også klinisk - ligner BL. De har molekylær genekspressionsprofil som klassisk BL, men har ikke *MYC*-rearrangement. I stedet er de genetisk karakteriserede ved at have forandringer på kromosom 11q, typisk i form af proksimal amplifikation og telomerisk tab. I forhold til klassisk BL har Burkitt-like lymfom med 11q-forandringer mere variabel morfologi, lavere Myc ekspression, mere kompleks karyotype, og ses oftere nodalt og hos immunsupprimerede patienter. Det er endnu uvist om disse lymfomer kan opfattes som en variant af BL, og derfor klassificeres de separat som en provisorisk enhed i WHO 2016. 11q-forandringerne vil ofte kunne påvises ved karyotypering, men mere avancerede metoder, så som array CGH (komparativ genomisk hybridisering), kan mere følsomt og specifikt påvise og karakterisere forandringerne.

#### *High-grade B-cellelymfom med MYC- og BCL2- og/eller BCL6-rearrangement, dobbelthit (HGBL-DH)*

Denne klinisk aggressive lymfomkategori omfatter både lymfomer med dobbelthit (rearrangement af *MYC* plus rearrangement af *BCL2* eller *BCL6*) og triplehit (rearrangement af alle 3 gener). Morfologisk spænder HGBL-DH vidt. Morfologien kan svare til et diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), men ofte er der træk intermedært mellem DLBCL og BL. Nogle lymfomer er mere blastoide og kan ligne blastoid transformation af mantlecellelymfom eller lymfoblastisk leukæmi/lymfom. Lymfomcellerne udtrykker B-cellemarkører som f. eks. CD19, CD20, CD22 og PAX5. Hovedparten af HGBL-DH har kimcenterprofil med ekspression af bl.a. CD10, Bcl6 og LMO2. Selv om Ki67 ofte er høj kan den variere. Ikke sjældent er den <95%. Der er ofte høj ekspression af både Myc og Bcl2. Cytogenetisk har HGBL-DH ofte en kompleks karyotype, og HGBL-DH med *MYC/BCL2*-rearrangement har ofte *TP53*-mutation. Fravær af ekspression af cyklin D1 og TdT vil hjælpe til at udelukke henholdsvis blastoidt mantlecellelymfom og lymfoblastisk leukæmi/lymfom. Bemærk at lymfomer som udviser høj ekspression af både Myc og Bcl2, men som ikke har rearrangement af generne, såkaldte dobbeltekspressorlymfomer (DEL), ikke diagnosticeres som HGBL-DH. DEL er derimod en prognostisk advers undertype af DLBCL.

#### *High-grade B-cellelymfom, not otherwise specified (HGBL-NOS)*

De resterende - og sjældne - morfologiske high-grade B-lymfomer med intermedære træk mellem DLBCL og BL eller med blastoide træk, og som ikke har dobbelthit eller triplehit, diagnosticeres som HGBL-NOS. Dog skal både blastoidt mantlecellelymfom og lymfoblastisk leukæmi/lymfom udelukkes.

*Undersøgelsespanel for etablering af diagnose*

Immunfænotypering (immunhistokemi/flowcytometri): CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD45, Bcl2, Bcl6, cyklin D1, Ki67, Myc, TdT

Genetik: Karyotypering og/eller FISH for t(8;14) eller varianter, *MYC*-, *BCL2*-, *BCL6*-rearrangementer

In situ hybridisering for EBV: EBER

Med dette undersøgelsespanel vil det i næsten alle tilfælde være muligt at skelne BL sikkert fra de vigtigste differentialdiagnoser, som inkluderer HGBL-DH, HGBL-NOS, lymfoblastisk leukæmi/lymfom, blastoidt mantlecellelymfom, DLBCL, perifert T-celle lymfom NOS og myeloidt sarkom.

Referencer for patologi afsnit (1, 8)

For opdaterede diagnostiske algoritmer henvises til National Comprehensive Cancer Network Guidelines ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)).

For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik ([www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)).

## Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

- 5. Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen med tilføjelse af bulky sygdom hvis påvist (Bilag 1) (A).**
- 6. Bulky tumor defineres som: Enhver masse > 7,5 cm i længste diameter.**
- 7. Risikofaktorer: forhøjet LDH, Ann Arbor stadium III-IV, WHO 2-4, bulk, abdominal sygdom eller CNS sygdom (C).**
- 8. lav-risiko patienter defineres som patienter uden kendte risikofaktorer. De fleste patienter har en eller flere risikofaktorer, og er således høj-risiko patienter (D)**
- 9. HIV-positive patienter i HAART-behandling tåler almindeligvis standard Burkitt behandling (D).**
- 10. Arbejdsgruppen foreslår at BLL11q og HGBL-NOS behandles som BL (D).**
- 11. For behandling af HGBL-DH henvises til DLGs rekommandation for DLBCL, der har et afsnit om Double-hit lymfomer.**

## 12. Udredning anbefales at indeholde følgende:

- Sygehistorie inkl. evaluering af B-symptomer, CNS symptomer, WHO-performance.
- Knoglemarvsundersøgelse med materiale til morfologi, immunhistokemi og flowcytometri.
- Blod til udstryk og flowcytometri mhp. evt. leukæmisering.
- Blodprøver: Hæmatologiske værdier, Væsketal, levertal og laktat dehydrogenase (LDH) og urat, samt screening for human immunodeficiens virus (HIV) og hepatitis B og C.
- Lumbalpunktur mhp. CNS-involvering.
- PET-CT scanning anbefales før behandlingsstart (D), alternativt CT scanning. MR-scanning af neuroakse ved mistanke om CNS-sygdom.
- EKG, evt. MUGA/ekkokardiografi ved mistanke om betydelig hjertesygdom (før kardiotoxisk kemoterapi).
- Yngre mænd skal tilbydes nedfrysning af sæd.

### Litteratur- og evidensgennemgang

Anbefalingerne er en beskrivelse af almindelig klinisk praksis. Ikke alle anbefalingerne om udredning begrundes i litteratur.

Beskrivende studier berører forskellige prognostiske faktorer. Behandlingen af BL er stratificeret ud fra en risikovurdering. Der er dog ikke nogen ensartet måde at lave denne risikovurdering på, og det varierer derfor fra studie til studie. Ann Arbor stadium III-IV, forhøjet LDH, bulk sygdom, abdominal sygdom, knoglemarvsinvolvering, leukæmisering og CNS-sygdom er associeret med dårlig prognose (9).

For BLL11q, HGBL-NOS og HGBL-DH gælder at sygdomsenhederne først nyligt etablerede og der findes ikke litteratur der beskriver behandling eller prognose af disse. Det er dog den almindelige opfattelse at HGBL-DH er associeret med dårligere prognose end BL (10). Historisk set ville disse diagnoser ofte være inkluderet i Burkitt lymfom studier, og således behandlet på samme vis. Der kan derfor argumenteres for at behandle disse som BL.

Den relativt gode prognose for patienter med Burkitt lymfom, har en vis sammenhæng med, at der er mange unge og raske patienter, der rammes af sygdommen. Dårligere prognose ses allerede fra 40-årsalderen. Prognosen for ældre patienter er endnu dårligere. I hvor høj grad det skyldes, at de ikke har modtaget eller har kunnet tåle optimal (standard) behandling er usikkert (11). Det samme gælder for historiske opgørelser af HIV-positive Burkitt lymfom patienter. HIV-positive tålte tidligere ikke standard Burkitt behandling, og prognosen var

ringe. HIV-positive patienter i HAART-behandling tåler almindeligvis standard Burkitt behandling, og overlevelsen er nu væsentligt forbedret i forhold til tidligere (12).

## Primær behandling

13. **Behandling af BL bør starte hurtigst praktisk muligt efter at diagnosen er stillet (MS).**
14. **Der er stor risiko for tumorlyse syndrom, og patienten skal være velhydreret før behandlingsstart. Allopurinol eller alternativt rasburikase er obligatorisk (MS).**
15. **Høj-risiko BL hos yngre patienter behandles med R-CODOX-M/IVAC (Bilag 3) (B) eller R-BFM (Bilag 4) (B).**

Disse to regimer betragtes som ligeværdige til behandling af yngre patienter (B).

16. **Lav-risiko BL hos yngre patienter behandles med R-CODOX-M (Bilag 3) (B) eller R-BFM (Bilag 4) (B).**

Disse to regimer betragtes som ligeværdige til behandling af yngre patienter. Hvis der ikke opnås CR ved R-BFM efter 2.serie skalt behandlingen intensiveres til 6 serier (B).

17. **BL hos ældre patienter behandles med R-BFM i reduceret dosis (Bilag 5) (B).**
18. **Der bør tilstræbes kortest mulig tid imellem behandlingsserier. Næste serie kan almindeligvis startes ved begyndende hæmatologisk regeneration (dvs. neutrofile > 1 mia/l, og TRC > 75) (B).**
19. **Ældre svækkede patienter der ikke vurderes til at kunne tåle R-BFM i reduceret dosis, kan forsøges palliativt behandlet med R-CHOP og MTX (It eller systemisk) (D).**
20. **Interim evaluering. Anbefalet modalitet er PET-CT-scanning. Evt Knoglemarvsbiopsi. Udføres ved R-BFM (abab eller abca), R-CODOX-M og R-CODOX-M/IVAC efter 2 serie. Ved R-BFM (abcabc) efter 3. serie. (D)**
21. **Ved utilfredsstillende respons (dvs. ikke CR eller god PR) midtvejs planlægges stamcellehøst i forbindelse med en af de resterende behandlingsserier (D).**

Alder	Lav Risiko	Høj Risiko
15-55 år	<p><b>R-BFM (ABCA)</b></p> <p>(intensivering til abcabc hvis ikke CR efter 2. Serie)</p> <p>eller</p> <p><b>R-CODOX-M (x3)</b></p>	<p><b>R-BFM (ABCABC)</b></p> <p>eller</p> <p><b>R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)</b></p>
56+ år	<p><b>R-BFM reduceret dosis</b></p> <p><b>(ABAB)</b></p> <p>intensivering til ABABAB hvis ikke CR efter 2. Serie</p>	<p><b>R-BFM reduceret dosis</b></p> <p><b>(ABABAB)</b></p>

### Litteratur- og evidensgennemgang

Der findes ikke randomiserede undersøgelser (fraset brugen af Rituximab). Der findes flere retrospektive opgørelser og fase II studier, hvorfra data pga. varierende diagnostiske kriterier, ændringer i klassifikation over tid, aldersvariation og varierende inklusionskriterier, kun vanskeligt lader sig sammenligne. Mange data stammer fra pædiatriske patienter. Litteraturen har således visse begrænsninger.

Bedste overlevelse fås ved behandling med intensive kombinations-kemoterapiregimer indeholdende gentagne (fraktionerede) doser af cyklofosamid og CNS-penetrerende stoffer samt intratekal kemoterapi (IT) (10).

Mindst 4 forskellige behandlingsregimer anvendes internationalt: R-CODOX-M/R-IVAC, R-BFM, R-HyperCVAD/HD-AraC+MTX og det franske LMB. (Bilag 2). Disse forskellige regimer har vist op mod 90% OS efter 3 år. Der findes ikke sammenlignende undersøgelser som viser sikker forskel regimernes effektivitet. Alle regimerne er over tid blevet justeret (13-18).

Tillæg af rituximab ved CD20-positiv sygdom bedrer prognosen. Dette er vist ved 4-6 doser givet synkront med kemoterapi (13, 14, 17)[1b].

Arbejdsgruppen anbefaler at BL hos yngre patienter behandles med R-CODOX-M/IVAC (Bilag 3) [2b] eller R-BFM (Bilag 4)[2b]. Disse to regimer betragtes som ligeværdige til behandling af yngre patienter (15).

DA-EPOCH-R suppleret med IT MTX er beskrevet brugt til BL med godt resultat, og lav toxicitet. Det drejer sig dog om få patienter og en kohorte med meget få risikofaktorer. Arbejdsgruppen finder at der ikke er tilstrækkelig evidens for at anbefale dette regime til BL.



Arbejdsgruppen anbefaler at BL hos ældre patienter behandles med R-BFM i reduceret dosis (18) (bilag 5) [2b]. R-HyperCVAD/HD-AraC+MTX har tidligere været anbefalet, men antallet af ældre patienter i studiet var meget begrænset, og den danske erfaring har været, at regimet har været svært gennemførligt i en ældre patientgruppe pga. toxicitet.

HD-MTX indgår i alle regimer. Anbefalet infusion er over 24 timer [1b] (Dosering og infusionshastighed fremgår på behandlingsskemaer) (Bilag 3,4,5) Obs: dosis af HD-MTX for yngre <18 år er 5g/m<sup>2</sup>.

Auto-SCT: Højdosiskemoterapi (HDT) med autolog stamcellestøtte (ASCT) i 1. linje behandling er ikke vist at bedre overlevelsen generelt for patienter med BL eller DLBCL/BL. I et review (9), der gennemgår tilgængelige studier med ASCT upfront fra 2013, anbefales det, at ASCT kan være en behandlingsmulighed for udvalgte patienter med høj-risiko profil eller hos den patientgruppe, der responderer insufficient på den initiale kemoterapi. ASCT bør således overvejes ved patienter, der kun opnår PR efter afslutningen af upfront kemoterapi. Dette er også gældende for HIV+ patienter.

ALLO-SCT: Der henvises til Transplantationsudvalgets anbefalinger. Jf. disse vil Allo-SCT sjældent være aktuelt.

Radioterapi: Strålebehandling indgår ikke i de regimer vi anbefaler til behandling af BL. I visse regimer, der bruges til primærbehandling af BL indgår der dog stråleterapi, bl.a. i form af bestråling af CNS ved CNS involvering af sygdommen. Stråleterapi kan overvejes som palliation.

### Rationale

Behandlingsregimer til BL er komplicerede. Det er vigtigt at behandlende læger og sygeplejersker er fortrolige med behandlingerne. Derfor opfordres de enkelte afdelinger til kun at bruge et af de anbefalede regimer.

## Relaps behandling og refraktær sygdom

**22. Ud fra NCCN guidelines foreslås følgende behandlingsregimer: R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-IVAC (hvis ikke fået i 1.linie), R-HD-AraC.**

**23. CNS profylakse kan gives parallelt.**

**24. Til konditionering ved ASCT bruges BEAM regimet.**

### Litteratur og evidensgennemgang

Formålet ved behandlingen af patienter med relaps/refraktær Burkitt lymfom er med intensiv kemoterapi i kombination med immunterapi at opnå 2. CR og efterfølgende konsolidere med højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (9).

Der er ikke i skrivende stund artikler/studier der beskriver effekt af anden målrettet behandling end Rituximab (og kun i kombination med kemoterapi).

Det er ved følsomhed for kemoterapi muligt at opnå vedvarende CR i 30-40% af patienterne (9). Litteraturen er begrænset.

### Bemærkninger og overvejelser

Sandsynligheden for at opnå remission, hvis det ikke sker i 1. linje er særdeles dårlig.

## Responseevaluering og kontrol

**25. Responseevaluering udføres efter endt kemoterapi, og består af blodprøver, billeddiagnostik (PET-CT) og knoglemarvs biopsi (undlades hvis seneste knoglemarvs undersøgelse var uden tegn på lymfom).**

**26. Ved opnået CR anbefales 2-3 års kontrol. Uden rutine scanninger (B).**

**27. Hvis CR ikke opnås anbefales biopsi af restforandring, for at udelukke restsygdom.**

### Litteratur- og evidensgennemgang

Et enkelt retrospektivt studie har beskrevet risikoen for relaps.

Responseevaluering med PET-CT anbefales. Dette er en følsom undersøgelse ved BL og giver yderligere information end CT alene. Der er dog ikke litteratur, der i et rent BL materiale sammenligner CT og PET-CT.

Evt. rest tumor eller lymfomsuspekt PET-positiv læsion efter endt kemoterapi bør biopteres mhp. at sikre, at der ikke foreligger restsygdom.

Risiko for relaps af BL mere end et år efter afsluttet behandling er meget lav. (B)[2c] (19). Derfor anbefales der 3 års follow-up: Klinisk kontrol og blodprøve (hæmatologi, væsketal, urat, levertal og LDH) hver 3. md. i 2 år, herefter halvårlige kontroller i op til i alt 3 år.

Patienter, der har gennemgået HDT forløb, kontrolleres længere afhængig af alder og toksicitetsprofil.

Ud over at sikre at pt. ikke udvikler recidiv af Burkitt lymfom, skal der sikres god rehabilitering og kontrolleres for udvikling af evt. sekundær neoplasi.

Der er ingen dokumentation for gevinst af rutine CT-scanning, som ligeledes bør undgås af strålehygiejniske årsager. CT-scanning udføres udelukkende ved mistanke om recidiv. Patienterne skal informeres om at søge læge ved "alarm symptomer".

### Patientværdier og –præferencer

Da risiko for relaps relativt hurtigt forsvinder, kan kontrolforløbet afsluttes i løbet af få år. Dette sætter de fleste patienter pris på.

## 4. Referencer

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991;13(2):222-46.
3. Wright DH. Burkitt's lymphoma: a review of the pathology, immunology, and possible etiologic factors. *Pathol Annu*. 1971;6:337-63.
4. Ziegler JL, Bluming AZ, Morrow RH, Fass L, Carbone PP. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood*. 1970;36(6):718-28.
5. Magrath IT, Mugerwa J, Bailey I, Olweny C, Kiryabwire Y. Intracerebral Burkitt's lymphoma: pathology, clinical features and treatment. *Q J Med*. 1974;43(172):489-508.
6. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C, et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood*. 1993;82(2):619-24.
7. Magrath IT, Sariban E. Clinical features of Burkitt's lymphoma in the USA. *IARC Sci Publ*. 1985(60):119-27.
8. Gascoyne RS, R. Connors, J M. Kluin, P M. Burkitt's Lymphoma and Its Mimic. *Hematopathology*. 2017;2nd ed. Philadelphia: Elsevier.
9. Ahmed SO, Sureda A, Aljurf M. The role of hematopoietic SCT in adult Burkitt lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(5):617-29.
10. Linch DC. Burkitt lymphoma in adults. *Br J Haematol*. 2012;156(6):693-703.
11. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, Hoelzer D, Holte H, LaCasce AS, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(4):307-10.
12. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Gimenez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer*. 2008;113(1):117-25.
13. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Frairia C, Arcamone M, Esposito G, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156(2):234-44.
14. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, Toomey CE, Neuberg D, Michaelson JS, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1859-64.
15. Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, Hagberg H, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1879-86.
16. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569-80.
17. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10036):2402-11.

18. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-9.
19. Jakobsen LH, Ellin F, Smeland KB, Wästerlid T, Christensen JH, Jørgensen JM, Josefsson PL, Øvlisen AK, Holte H, Blaker YN, Grauslund JH, Bjørn J, Molin D, Lagerlöf I, Smedby KE, Colvin K, Thanarajasingam G, Maurer MJ, Habermann TM, Song KW, Zhu KY, Gerrie AS, Cheah CY, El-Galaly TC. Minimal relapse risk and early normalization of survival for patients with Burkitt lymphoma treated with intensive immunochemotherapy: an international study of 264 real-world patients. *Br J Haematol*. 2020 May;189(4):661-671. doi: 10.1111/bjh.16425. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32017050.

## 5. Metode

### Litteratursøgning og -gennemgang

Denne retningslinje er baseret på den seneste DLG retningslinje (Aggressive B-celle lymfomer 2017). Indholdet er efter bedste evne tilpasset den nye skabelon. Der er ikke foretaget nogen ny litteratursøgning. Enkelte referencer er tilføjet. Dette afsnit uddybes i næste version af retningslinjen.

### Formulering af anbefalinger

Gruppen har i fællesskab formuleret anbefalingerne og godkendt disse. Dette afsnit uddybes i næste version af retningslinjen.

### Interessentinvolvering

Patientforeninger eller andre interessegrupper har ikke deltaget i arbejdet.

### Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DLGs bestyrelse. Dette afsnit uddybes i næste version af retningslinjen.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af retningslinjens anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

### Behov for yderligere forskning

Forskningsområder inden for rekommandationens område kunne være, reduktion af behandlingsintensitet mhp. færre bivirkninger og senfølger.

### Forfattere

- Jakob Madsen (formand), Hæmatolog, Overlæge, Klinisk lektor, Aalborg Universitetshospital.  
Ingen Interessekonflikter
- Thomas Stauffer Larsen, Hæmatolog, Overlæge, Odense Universitetshospital  
Ingen Interessekonflikter
- Michael Boe Møller, Patolog, Overlæge, Odense Universitetshospital  
Ingen Interessekonflikter
- Jette Gørløv, Hæmatolog, Overlæge, Rigshospitalet.  
Ingen Interessekonflikter
- Per Boye Hansen, Hæmatolog, Overlæge, Roskilde sygehus  
Ingen Interessekonflikter
- Judit Meszaros Jørgensen, Hæmatolog, Overlæge, Århus universitetshospital  
Ingen Interessekonflikter

## 6. Monitoreringsplan

### Standarder og indikatorer

Forslag: Andel af patienter <40 år der modtager behandling med R-BFM, R-CODOX-M eller CODOX-M-IVAC (90%)

### Plan for audit og feedback

Revideres hvert 3. år, eller hvis der publiceres afgørende nye resultater.

Rekommandationen godkendes af DLGs bestyrelse, og gennemgås efterfølgende på DLGs plenum møde.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Ann Arbor Klassifikation

#### Ann Arbor Stadium

	Definition
I	Involvering af én lymfeknuderegion, evt med lokaliseret involvering af et ekstralymfatisk område (IE).
II	Involvering af flere lymfeknuderegioner på en side af diaphragma, muligt ledsaget af lokaliseret involvering af en ekstralymfatisk region (IIE).
III	Involvering af lymfeknuderegioner på begge sider af diaphragma og muligt også milt; muligt endvidere lokaliseret involvering af et ekstralymfatisk område (IIIE).
IV	Diffus eller dissemineret involvering af ekstralymfatisk organ(er) med eller uden lymfeknudeengagement. Knoglemarvsinfiltration.

#### Bemærkninger

Bogstavet A eller B angiver fravær eller tilstedeværelse af et eller flere af almentsymptomerne feber (temperatur over 38°C sidste måned), kraftig nattesved, væggtab på over 10% af legemsvægten over 6 måneder.

E er forkortelsen for lokaliseret ekstralymfatisk sygdom. Ekstralymfatisk spredning er sædvanligvis (og som hovedregel) ensbetydende med stadium IV sygdom, men ordet "lokaliseret" betyder i denne sammenhæng: i nær tilslutning til engageret lymfeknude, hvor direkte overvækst per kontinuitatem kan formodes og her anvendes suffikset E til stadiet i øvrigt.

Stadiet kan desuden klassificeres som CS eller PS svarende til Kinisk stadie s. CS IA eller patologisk stadie (f.eks. PS IA). PS opnås ved stadiemdeling, som inkluderer eksplorativ laparotomi eller tilsvarende kirurgisk procedure. I praksis anvendes kun CS.

#### Bulky tumor defineres som

enhver masse > 7.5 cm

mediastinal masse > 1/3 af den bredeste interne thorax diameter (Th5-6)



## Bilag 2.

	Behandling	EFS	PFS	DFS	OS
1	<b>Codox-M/IVAC:</b> Mead, LY06: 52 ptt:	64% (2år)			72% (2)
2	<b>R-CODOX_M/IVac kontra Codox-M/IVac</b> 40 pt I hver gruppe Barnes		74% (3år) / 61% (3år)		
3	<b>RD-CODOC-M/IVAC</b> Corazelli BJH,15 BL+15 BL-like.		78% (4år)		
4	<b>R-Hyper-CVAD</b>	80 % (3år)		88%	89% (3år)
5	<b>NHL-BFM-95</b> Woesmann, 283 BL	93% (3år)			
6	<b>BFM, Oslo</b> Smeland 2005,19 pt		73% (5 år)		64% (5)
7	<b>BFM</b> Holte 46 pt, NHL86 + BFM90				80%
8	<b>NHL-BFM</b>	82 %			
9	<b>GMALL+R (BFM)</b> 363 pt (265 <55, 98 >55) Hoelzer, Blood 2014				86% <55 år (5) 62% >55 år (5)
10	<b>LBB +/-R</b> Randomiseret Ribrag, Lancet 2016	+R 75% (3) -R 62% (3)			

## Bilag 3:

## R-CODOX-M/R-IVAC.

(Dansk praksis markeret med **blå skrift** i forhold til den oprindelige publication)

Lavrisiko: 3 serier R-CODOX-M,

Højrisiko: 4 serier R-CODOX-M / R-IVAC (R-CODOX-M + R-IVAC + R-CODOX-M+ R-IVAC).

## CODOX-M:

Day	Drug	Dose	Method	Time
1	Cyclophosphamide	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	
	Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	IV	
	Doxorubicin	40 mg/m <sup>2</sup>	IV	
	Cytarabine	70 mg	IT	
	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	
2 to 5	Cyclophosphamide	200 mg/m <sup>2</sup>	IV	Daily
3	Cytarabine	70 mg	IT	
8	Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup>	IV	
	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	
10	Methotrexate	3000mg/m <sup>2</sup>	IV	Gives over 24 h
11	Leucovorin	15 mg/m <sup>2</sup>	IV	At h 36 from start of IV methotrexate
		15 mg/m <sup>2</sup>	IV	Every 3 h between 36-48 h
		15 mg/m <sup>2</sup>	IV	Then every 6 h until MTX level is <5*10 <sup>-8</sup>
13	G-CSF	5µg/kg (	SC	Daily until granulocyte count >1 mia/L
15	Methotrexate	12 mg	IT	
16	Leucovorin	15 mg	PO	24 h after IT methotrexate

## IVAC:

Day	Drug	Dose	Method	Time
1 to 5	Etoposide	60 mg/m <sup>2</sup>	IV	Daily over 1 h
	Ifosfamide	1.5 g/m <sup>2</sup>	IV	Daily over 1 h
	Mesna IV	300 mg/m <sup>2</sup>	(mixed with ifosfamide)	Over 1 h
		Then 300 mg/m <sup>2</sup>		Every 4 hours *2
1	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	
1 to 2	Cytarabine	2 g/m <sup>2</sup>	IV	Over 3 h, 12 hourly; total of 4 doses
5	Methotrexate	12 mg	IT	
6	Leucovorin	15 mg	PO	24 h after IT methotrexate
7	G-CSF	5 µg/kg	SC	Daily until granulocyte count >1 mia/L
8	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	

G-CSF kan gives som depot formulering (Lonquex eller Neulasta)

## Bilag 4:

**R-BFM** (Modificeret til danske forhold (markeret med **blå tekst**) i form af højere MTX doser og ingen CNS bestråling, samt minimale ændringer i steroid i forhold til GMALL-B-ALL/NHL 2002):

Lav-risiko:	Forfase+A+B+C+A	Høj-risiko:	Forfase+A+B+C+A+B+C
<b>Forfase:</b>	Cyklophosphamid 200 mg/m <sup>2</sup> i.v.		dag 1-5.
	Prednisolon 60mg/m <sup>2</sup> fordelt på 3 doser		dag 1-5.
	CNS triple (MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
<b>Serie A:</b>	Ifosfamid 800mg/m <sup>2</sup> i.v.		dag 1-5.
	Vincristine 1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v.(max 2mg)		dag 1.
	MTX <b>3 g/m<sup>2</sup> (under 18 år 5 g/m<sup>2</sup>)</b> 24 timer infusion og Isoverin efter <b>36</b> (42) timer. Dag 1.		
	<b>Etoposid 100mg/m<sup>2</sup> i.v.</b>		dag 4-5.
	Cytarabine 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 x dagligt		dag 4 og 5 (4 doser)
	Dexamethason <b>4mg x 4 dagligt</b>		dag 1-5.
	CNS triple (MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> (ved CD 20+ sygdom)		dag 1
	Understøttende behandling med Mesna, G-CSF og allopurinol /rasburikase		
<b>Serie B:</b>	Vincristine 1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v.(max 2mg)		dag 1.
	Cyklophosphamid 200 mg/m <sup>2</sup> i.v.		dag 1-5.
	MTX <b>3 g/m<sup>2</sup> (under 18 år 5 g/m<sup>2</sup>)</b> 24 timer infusion og Isoverin efter <b>36</b> (42) timer. Dag 1.		
	Doxorubicin 25 mg/m <sup>2</sup>		dag 4-5
	Dexamethason <b>4mg x 4 dagligt</b>		dag 1-5.
	CNS triple (MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (ved CD 20+ sygdom)		dag 1
	Understøttende behandling med G-CSF og allopurinol.		
<b>Serie C:</b>	<b>Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v.(max 2mg)</b>		dag 1.
	MTX 1,5g/m <sup>2</sup> , 24 timer infusion og Isoverin efter <b>36</b> (42) timer. Dag 1.		
	Etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v.		dag 4-5.
	Cytarabin 2 g/m <sup>2</sup> iv 2 x dagligt dag 5 (2 doser)		
	Dexamethason <b>4mg x 4 dagligt</b>		dag 1-5.
	CNS triple (MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1
	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (ved CD 20+ sygdom)		dag 1
	Understøttende behandling med Ultracortenol øjendråber, G-CSF og allopurinol.		

## Bilag 5

**R-BFM Reduceret dosis** Til patienter >55 år.(Modificeret (markeret med **blå tekst**) fra GMALL-B-ALL/NHL 2002):

Lav-risiko:	Forfase+A+B+A+B	Høj-risiko:	Forfase+A+B+A+B+A+B
<b>Forfase:</b>	Cyklophosphamid 200 mg/m <sup>2</sup> i.v.		dag 1-5.
	Prednisolon 60mg/m <sup>2</sup> fordelt på 3 doser		dag 1-5.
	CNS triple (MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
<b>Serie A:</b>	Ifosfamid 400mg/m <sup>2</sup> i.v.		dag 1-5.
	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> , 24 timer infusion og Isoverin efter 36 (42) timer. Dag 1.		
	<b>Etoposid 60mg/m<sup>2</sup> i.v.</b>		dag 4-5.
	Cytarabine 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 x dagligt		dag 4 og 5 (4 doser)
	Dexamethason <b>4mg x 4 dagligt</b>		dag 1-5.
	CNS profylakse (MTX 15 mg)i.t. Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)		
	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> (ved CD 20+ sygdom)		dag 1
	Understøttende behandling med Mesna, G-CSF og allopurinol /rasburikase		
<b>Serie B:</b>	Vincristine 1 mg iv		dag 1.
	Cyklophosphamid 200 mg/m <sup>2</sup> i.v.		dag 1-5.
	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> , 24 timer infusion og Isoverin efter 36 (42) timer. Dag 1.		
	Doxorubicin 25 mg/m <sup>2</sup>		dag 4-5
	Dexamethason <b>4mg x 4 dagligt</b>		dag 1-5.
	CNS profylakse (MTX 15 mg) i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> (ved CD 20+ sygdom)		dag 1
	Understøttende behandling med G-CSF og allopurinol.		