



# Diffust storcellet B-celle lymfom

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

1. februar 2019 (Dansk Lymfomgruppe)

#### **Administrativ godkendelse**

9. april 2019 (Sekretariatet for Kliniske retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. februar 2021

### **INDEKSERING**

Dansk Lymfomgruppe, Lymfom, delforløb, intervention

# Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje .....	2
0. Forkortelser .....	3
1.  Anbefalinger .....	4
Anbefaling 1: Udredning og stadietinddeling og risikostratifikation (Styrke B) .....	4
Anbefaling 2: Primær behandling yngre 18-60 år (Styrke A) .....	5
Anbefaling 3: 1. linjehandling af ældre (> 60 år) samt yngre patienter med væsentlig comorbiditet (Styrke A) .....	6
Anbefaling 4: Primærbehandling, ældre (>80 år) og patienter (>60 år) med væsentlig comorbiditet (styrke B) .....	6
Anbefaling 5: 2. Linje behandling, patienter med kemosensitivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig comorbiditet (Styrke A-C) .....	7
Anbefaling 6: 2. Linje behandling, andre patienter (Styrke B) .....	7
Anbefaling 7: 3.+ Linje behandling (Styrke A-B) .....	7
Anbefaling 8: Primærbehandling double/triple hit & high grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 eller bcl-6 translokation. (Styrke B-D) .....	8
Anbefaling 9: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens(styrke B) .....	8
Anbefaling 10: Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B) .....	8
Anbefaling 11: Behandling af DLBCL – leg type (Styrke B) .....	9
Anbefaling 12: CNS profylakse, risiko pt. og behandling (styrke B) .....	9
Anbefaling 13: CAR-T celle behandling (Styrke B) .....	10
Anbefaling 14: Allogen transplantation (Styrke B) .....	10
Anbefaling 15: behandling af DLBCL patienter med inkompetent immunsystem (Styrke D) .....	10
Anbefaling 16: Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B) .....	11
Anbefaling 17: Understøttende behandling af DLBCL patienter (Styrke B-D) .....	11
Anbefaling 18: Responsevurdering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke C) ...	12
2. Introduktion .....	13
3. Grundlag .....	14
4. Referencer .....	35
5. Metode .....	45

## 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 godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for 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. For yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", læs mere her:

<http://www.sst.dk/~media/3E5E326CD6E54D609575282C73F9F9F2.ashx>

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og udviklingsmetoden (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning 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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

## 0. Forkortelser

Forkortelser	
18F-FDG	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose
95% CI	95% confidence interval
ADL	Activities of daily living
CHOP	Cyclofosamid, Adriamycin, Oncovin, Prednison
CHOEP	Cyclofosamid, Adriamycin, Oncovin, Etoposid, Prednison
CNS	Central nerve system
CNS-IPI	IPI tillagt værdien 1 ved involvering af nyre el binyre
CR	Komplet respons
Cru	Komplet respons, ikke endeligt bekræftet
CT	computed tomography
DHAP	Dexametason, Cytarabin, Cisplatin,
DHL	Double Hit Lymfom
DLCBL	Diffuse large B-cell lymphoma
DS	Deauville scala (1-5)
ECOG performance status	Eastern Oncology Group performance status
EPOCH	Cyclofosamid, Adriamycin, Oncovin, Etoposid, Prednison
EOT	end-of-treatment
GCB	Germinal center type DLBCL
GDP	Gemcitabin, Dexametason, Cisplatin
GemOx	Gemcitabin, Oxilaplatin
HDT	Høj-dosis terapi med stamcelle støtte
HZ	Herpes Zoster
HSCT	Hæmopoietisk stamcelle transplantation
ICE	Ifosamid, carboplatin, etoposide
IPI	international prognostisk index
LDH	serum lactate dehydrogenase
non-GCB	Non-germinal center type DLBCL
OS	overall survival
PET	positron-emission tomography
PFS	progressionsfri overlevelse
PTLD	Posttransplantation lymfoproliferativ sygdom
PR	Partielt respons
R	Rituximab
R/R	Relaps og/eller refraktære
RT	Strålebehandling
SCT	Stamcelle transplantation
SD	stable disease / stabil sygdom
TRM	Treatment related mortality
TTP	time to progression

# 1. Anbefalinger

Valget af anbefalingerne sker ud fra resultatet af stadietinddelingen ved diagnose eller recidiv og den prognostiske score (IPI). Såfremt patienten opfylder gældende inklusionskriterier i åbne kliniske protokoller skal patienten tilbydes inklusion heri.

## Anbefaling 1: Udredning og stadietinddeling og risikostratifikation (Styrke B)

Der optages vanlig anamnese og klinisk undersøgelse, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, symptomer på ekstranodal involvering herunder særligt symptomer på CNS involvering samt B-symptomer (vægttab, nattesved og feber). Performancestatus (ECOG) registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives.

Undersøgelse	Indhold
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen bør være stillet på repræsentativt biopsi materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages.
Klinisk-kemisk undersøgelser:	Htc, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, retikulocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose
Andre	Erytrocytttype (blodtype), HIV, CMV, EBV-antistoffer, EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test, Urin-Glucose, Urin-protein.
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT scanning i diagnostisk billedkvalitet.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" ( <a href="http://www.lymphoma.dk">www.lymphoma.dk</a> ).

Supplerende undersøgelser	<p><b>MR-scanning</b> af cerebrum ved mistanke om CNS sygdom, eller ved involvering af CNS nære områder som for eks. ansigtsskelet, nasalt, paranasale sinus eller orbitalt samt ved høj CNS-IPI, se anbefaling 12</p> <p><b>Lumbalpunktur</b> bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS sygdom og ved høj CNS-IPI, se anbefaling 12. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt sendes til cytologi, flowcytometri og D+R.</p> <p><b>MUGA eller Ekkocardiografi</b> bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før kardiotoxisk kemoterapi).</p>
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv:	<p>Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT eller scrotal bestråling er der stor risiko for varig infertilitet.</p> <p>Yngre kvinder (&lt;35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P /CVP, henvises tilbydes evt. kryopræserving af ovarievæv. Der henvises til retningslinje på hematology.dk</p>
Risikostratificering	<p>IPI og/eller <b>aaIPI</b> bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder 60+</li> <li>• <b>Stadium III-IV</b></li> <li>• <b>LDH over øvre normalgrænse</b></li> <li>• <b>Performance status &gt; 1</b></li> <li>• Mere end 1 ekstranodal manifestation</li> </ul>

### Anbefaling 1: Udredning og stadiinddeling (Styrke B)

### Anbefaling 2: Primær behandling yngre 18-60 år (Styrke A)

Sygdomsgruppe: DLBCL yngre 18-60 år	Behandling
St.I-II, non-bulk, aaIPI=0	R-CHOP-21 x 4 + 2 R [A] R-CHOP-14 x 4
St.I-II bulk, III-IV, aaIPI 0-1	R-CHOP-21 el 14 x 6 + evt.IS-RT ved bulk [A]

Alle stadier, aalPI 2-3	R-CHOEP 14 x 6 <sup>3</sup> [B] R-CHOP-21 el 14 x 6 [A]
-------------------------	--

Anbefaling 2: Primær linjehandling yngre lokaliserere (Styrke A)

### Anbefaling 3: 1. linjehandling af ældre (> 60 år) samt yngre patienter med væsentlig comorbiditet (Styrke A)

Sygdomsgruppe: Ældre (>60 år) samt yngre patienter med væsentlig comorbiditet	Behandling
St.IA, non-bulk, IPI=1	R-CHOP-21 x 3 + IF-RT [A] eller R-CHOP-21 el 14 x 6 [A]
St I bulk, II-IV, IPI=2-5,	R-CHOP-21 el 14 x 6 [A]

Ældre (>80 år) med væsentlig comorbiditet henvises til anbefaling 4. Anbefaling 3: 1. linjehandling af ældre (> 60 år) samt yngre patienter med væsentlig comorbiditet (Styrke A)

### Anbefaling 4: Primærbehandling, ældre (>80 år) og patienter (>60 år) med væsentlig comorbiditet (styrke B)

Den ældre population er ganske heterogen mht. comorbiditet og "fittnes". Der er således ingen skarp grænse som definerer ældre patienter uegnede til standard behandling. Efter forudgående kategorisering af patientpopulationen i "fit" patient uden væsentlig comorbiditet", "frail" patient, med comorbiditet og nogen afhængighed af hjælp og den "vulnerable" patient med betydelig comorbiditet og betydelig afhængighed af hjælp anbefales følgende:

"Fit"	R-CHOP-21 [B]
"Frail"	R-miniCHOP [A]
"Vulnerable"	Best supportive care [B]

Anbefaling 4: Primærbehandling, ældre (styrke A-B)

### Anbefaling 5: 2. Linje behandling, patienter med kemosensitivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig comorbiditet (Styrke A-C)

Det anbefales at patienter med kemosensitivt recidiv uden væsentlig comorbiditet behandles med HDT [A]

Til HDT egnede patienter anbefales remissions inducerende behandling med R-DHAP eller R-ICE. For patienter med non-GCB DLBCL er R-DHAP ligeværdig med R-ICE [B]

For patienter med GCB DLBCL er anvendelse af R-DHAP associeret med højere PFS og OS [B]

BEAM foretrækkes frem for andre myeloablative regimer [C]

Anbefaling 5: "2. Linje behandling, patienter med kemosensitivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig comorbiditet (Styrke A-C)

### Anbefaling 6: 2. Linje behandling, andre patienter (Styrke B)

Der findes ikke evidens for at anbefale ét bestemt regime til 2. linje behandling af DLBCL, som ikke kan tilbydes HDT. Derfor bør patienten, såfremt denne opfylder gældende in-eksklusionskriterier i åbne kliniske protokoller i Danmark, tilbydes inklusion heri.

Hvis patienten er i god performance skal man overveje potentiel kurativ intenderet behandling med platinholdigt regime. R-GDP [B], R-GemOX eller R-ICE (ved non-GCB) [B] foretrækkes pga. lavere toksicitet.

Anbefaling 6: 2. Linje behandling, andre patienter (styrke B)

### Anbefaling 7: 3.+ Linje behandling (Styrke A-B)

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter autolog transplantation, hvis sygdommen er kemosensitiv [A], se anbefaling 14.

Såfremt patienten opfylder gældende in-eksklusionskriterier i åbne kliniske protokoller i Danmark, bør pt. tilbydes inklusion heri. [D]

Der findes ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linje behandling af DLBCL. [B]



Stråleterapi bør overvejes som en del af behandlingen ved lokaliseret recidiv.

Anbefaling 7: 3.+ Linje behandling (Styrke A-B)

### Anbefaling 8: Primærbehandling double/triple hit & high grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 eller bcl-6 translokation. (Styrke B-D)

Såfremt patienten opfylder gældende in-eksklusionskriterier i åbne kliniske protokoller i Danmark, bør pt. tilbydes inklusion heri. [D]

Primærbehandling med intensive kemoterapiregimer som R-da-EPOCH, hyper-CVAD, R-CODOX-M/R-IVAC og R-BFM bør overvejes [B]

CNS profylakse anbefales til alle patienter [B]

Anbefaling 8: Primærbehandling double/triple hit & high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 eller bcl-6 translokation (styrke B)

### Anbefaling 9: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens(styrke B)

Der anbefales R-COPE til DLBCL pt. med EF under 50 % [B].

Anbefaling 9: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens(styrke B)

### Anbefaling 10: Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B)

Primær behl	<p>R-CHOP-x 6 eller R-CHOEP x 6 eller DA-EPOCH-R x 6 [B]</p> <p>R-CHOP-x 6 foretrækkes ved lav IPI uden væsentlig ekstranodal involvering samt ved høj alder. [D]</p> <p>Konsoliderende strålebehandling anbefales ved eotPET (DS 4-5) samt ved initial Bulk og/eller ekstranodal sygdom.</p>
Relaps	<p>Det anbefales at der anvendes samme behandlingsprincipper som ved anbefaling 5 og 6.</p>

Anbefaling 10: Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B)

### Anbefaling 11: Behandling af DLBCL – leg type (Styrke B)

Sygdomsudbredelse	Behandling
St.IE,	R-CHOP x 6 + IF-RT [B]
Andre stadier	R-CHOP x 6 evt + IN-RT [B]

Anbefaling 11: Behandling af DLBCL – leg type (Styrke B)

### Anbefaling 12: CNS profylakse, risiko pt. og behandling (styrke B)

Patienter med følgende risikofaktorer anbefales CNS profylakse, og bør overvejes udredt for CNS involvering i forbindelse med primær stadieinddeling

Risikopt. [B]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-IPI <math>\geq 4</math> hvis alder <math>\leq 60</math> år; CNS-IPI <math>\geq 5</math> for alder <math>&gt; 60</math> år</li> <li>• involvering af <math>&gt; 2</math> ekstranodale strukturer, uafhængigt af CNS-IPI</li> <li>• involvering af testis, uterus, nyrer eller binyrer, uafhængigt af CNS-IPI</li> <li>• Indvækst i kraniestrukturer, orbita og/eller duranære læsioner i øvrigt</li> <li>• High grade B-celle lymfomer med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement</li> </ul>
Behandling af patienter <b>UDEN</b> dokumenteret CNS involvering. [B]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HD MTX 3-3,5 g/m<sup>2</sup> x 2 interponeret tidligt i R-CHOP/R-CHOEP behandlingen. Til ældre og/eller patienter med labil nyrefunktion kan MTX doseringen reduceres til 1,5-2 g/m<sup>2</sup> x 2</li> <li>• For patienter som pga alder og/eller co-morbiditet vurderes ikke at kunne tolerere HD MTX, kan overvejes IT MTX x 4 sammen med R-CHOP, om end dokumentationen er sparsom</li> </ul>
Behandling af patienter <b>MED</b> dokumenteret CNS involvering. [B]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved involvering i CSF (flowcytometrisk eller ved cytologisk undersøgelse), og/eller High grade B-celle lymfomer med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement må overvejes mere intensive behandlingsregimer inkluderende CNS penetrerende behandling (se afsnit om High grade B-celle lymfomer med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement).</li> </ul>

Anbefaling 12: CNS profylakse, risiko pt. og behandling (styrke B)

### Anbefaling 13: CAR-T celle behandling (Styrke B)

CAR T- celle behandling ser ud at være effektiv behandling for patienter, der er refraktære for 2. eller senere linje behandling eller udvikler recidiv efter autolog HSCT. [B]

Da behandlingen kan medføre alvorlige bivirkninger, anbefales nøje udvælgelse af patienter til CAR-T- celle behandling, i lighed med visitation til allogen stamcelletransplantation. [D]

Anbefaling 13: CAR-T celle behandling (Styrke B)

### Anbefaling 14: Allogen transplantation (Styrke B)

Yngre patienter (alder < 45) som udvikler kemosensitivt recidiv mindst 12 måneder efter autolog KMT eller patienter med recidiv hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp. autolog transplantation.	Henvielse til Standard Allogen KMT hos patienter med god performance score, respons på forudgående kemoterapi, og begrænset comorbiditet. [B]
Pt <70 år som udvikler kemosensitiv recidiv efter ASCT eller hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp ASCT.	Henvielse til Mini Allogen KMT ved lav CIBMTR's prognostiske index samt respons på forudgående kemoterapi. Ved PR bør man forud for henvielse diskutere videre forløb med den transplanterende afdeling. [B]

Anbefaling 14: Allogen transplantation (Styrke B)

### Anbefaling 15: behandling af DLBCL patienter med inkompetent immunsystem (Styrke D)

HIV-positive DLBCL patienter har en række specielle problemstillinger omkring optimalt behandlingsvalg og HIV-profylakse. Ofte er der en række interaktioner med HIV-behandlingen, som kræver intensivt kendskab til disse og der kan være behov for profylaktisk antibiotika.

Behandling af HIV-lymfomer er en derfor en specialisopgave, der kræver erfaring med denne patientgruppe og et tæt samarbejde med infektionsmedicinere. [D]

Det samme gælder for posttransplantations-relaterede lymfomer (PTLD) som kan opstå efter allogene stamcelletransplantation eller organtransplantationer. Der henvises til gældende retningslinje på området. Anbefaling 15: behandling af DLBCL patienter med inkompetent immunsystem (Styrke B)

### Anbefaling 16: Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B)

Det anbefales at konsoliderende strålebehandling overvejes til patienter med lokaliseret sygdom, Bulk sygdom, visse ekstranodale lokalisationer, i forbindelse med HDT forløb samt hos ældre, hvor anvendelsen af strålebehandling kan medføre en ønsket reduktion af den cytotoxiske behandling. [B]

Anbefaling 16: Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B)

### Anbefaling 17: Understøttende behandling af DLBCL patienter (Styrke B-D)

Forbehandling	Ældre patienter (>60 år) og yngre med initial stor tumorbyrde kan have gavn af forbehandling med Prednisolon 100 mg p.o. dag i 5-7 dage. Der er ikke indikation for tillæg af Vinkristin. [C].
Antibiotisk profylakse:	Pneumocystis Jerovici Pneumoni (PJP) profylakse: Ved anvendelse af CHOP som 14-dages regime anbefales sulfotrim profylakse [C].
G-CSF	I alle R-CHO(E)P14-regimer, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer er det nødvendigt at give G-CSF, som anbefales på dag 4 (depot). Hos ældre (>65) bør G-CSF overvejes uanset behl. Regime [B].
Herpes Zoster profylakse	Anvendelse af aciclovir profylakse anbefales ikke generelt, men er ofte anvendt i regimer hos 60+ årige, hvorfor det anbefales primært til ældre pt [D]

Anbefaling 17: Understøttende behandling af DLBCL patienter (Styrke B-D)

## Anbefaling 18: Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke C)

Interimscanning	Såfremt der anvendes interimscanning anbefales at det foretages der anvendes PET/CT [C]
Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT (3)6 til 8 uger efter afslutning af kemoterapi cyklus, eller 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling [B]
Opfølgning for patienter med IPI 0-1 som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første år, herefter hver 6. måned i 2 år, uden rutinemæssig anvendelse af billeddiagnostik. [C]
Opfølgning for patienter med IPI >= 2 som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 4 år. CT-scanning anvendes 6, 12 og 24 måneder efter endt behandling. [C]
For patienter, hvor responseevaluering (eotPET/CT) ikke viser CR	Der tilrådes, at patienten diskuteres ved MDT-konference. Ved resterende lokaliseret sygdom må overvejes supplerende strålebehandling, og ny PET/CT-scanning efter 2-3 måneder. [C]

Anbefaling 18: Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke B)

## 2. Introduktion

DLBCL udgør omkring 37 % af non-Hodgkin lymfomer, og er med en incidensrate på 8/100.000 den hyppigste subtype i WHO klassifikationen<sup>(1)</sup>. Incidensen stiger med alderen, median alderen ved diagnose er 67 år i DK. Patienten præsenterer sig typisk med et eller flere hurtigt voksende lymfomer, ofte lokaliseret på hals, i mediastinum og/eller i abdomen. Ved stadietinddelingen har ca. 40% ekstranodalt involvering, hvor involvering af GI-kanalen, testis, knogler, thyreoidea, spytkirtler, lever, mammae, binyrer, bihuler og CNS er de hyppigste manifestationer. I ca. 20 % af tilfældene præsenterer lymfomet sig lokaliseret, og ca. 1/3 har kun sygdom på én side af diafragma. Ekstranodal involvering er isoleret set ikke entydig dårlig prognostisk, men det er antallet af ekstranodale manifestationer, og visse lokaliseringer er forbundet med øget risiko for CNS recidiv<sup>(2)</sup>

B-symptomer (feber, utilsigtet vægttab > 10 % indenfor 6 mdr. og gentagne episoder med nattesved) ses hos næsten 30 % af patienterne. I de høje stadier har ca. 50 % B-symptomer, og halvdelen af disse præsenterer sig med LDH forhøjelse. DLBCL kan vokse invasivt og forårsage kompression af kar og luftveje, ligesom nerve og spinalkompression forekommer.

Op til 40 % af patienterne præsenterer sig med stadium IV sygdom på diagnosetidspunktet hvilket hovedsageligt skyldes ekstranodal manifestation uden for knoglemarven. Ca. 15 % præsenterer sig med knoglemarvsinvolvering. Udover at opstå de novo, kan DLBCL opstå som følge af transformation fra andre undertyper af NHL, især follikulært lymfom og CLL, men marginalzone lymfomer, Waldenström og Hodgkin kan også transformere til DLBCL.

Lidt over halvdelen af alle nye tilfælde af DLBCL ses hos patienter over 65 år, som i mange sammenhænge definerer grænsen for yngre versus ældre patienter. En stor fraktion af patienter i 65-80 års alderen vil dog være i stand til at tåle standard behandling. Kohortestudier har vist at alder over 75 år og performance status > 2, er forbundet med betydelig højere komplikationsrate og dårligere outcome<sup>(3)</sup>.

### Formål

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

### Patientgruppe

Alle patienter diagnosticeret med DLBCL, opstået de novo eller ved recidiv. Retningslinjen omfatter ikke Burkitt Lymfom, Lymfoblast lymfomer, primært DLBCL i CNS eller PTLD, hvortil der henvises til specifikke retningslinjer på området udarbejdet af Dansk Lymfomgruppe

### Målgruppe for brug af retningslinjen

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

### 3. Grundlag

#### Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling (Styrke B)

Der optages vanlig anamnese, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, symptomer på ekstranodal involvering herunder særligt symptomer på CNS-involvering samt B-symptomer (vægttab, nattesved og feber). Performancestatus (ECOG) registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives.

Undersøgelse	Indhold
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen bør være stillet på repræsentativt biopsi materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages.
Klinisk-kemisk undersøgelser:	Htc, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, retikulocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose
Andre	Erytrocytttype (blodtype), HIV, CMV, EBV-antistoffer, EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test, Urin-Glucose, Urin-protein.
Billeddiagnostik	PET-CT scanning i diagnostisk billedkvalitet.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" ( <a href="http://www.lymphoma.dk">www.lymphoma.dk</a> ).
Supplerende undersøgelser	<p><b>MR-scanning</b> af cerebrum ved mistanke om CNS sygdom, eller ved involvering af CNS nære områder som for eks. ansigtsskelet, nasalt, paranasale sinus eller orbitalt samt ved høj CNS-IPI, se anbefaling 12</p> <p><b>Lumbalpunktur</b> bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS sygdom og ved høj CNS-IPI, se anbefaling 12. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt sendes til cytologi, flowcytometri og D+R.</p> <p><b>MUGA eller Ekkocardiografi</b> bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før kardiotoxisk kemoterapi).</p>

Undersøgelse	Indhold
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv:	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT eller scrotal bestråling er der stor risiko for varig infertilitet. Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P /CVP, henvises tilbydes evt. kryopræserving af ovarievæv. Der henvises til retningslinje på hematology.dk
Risikostratificering	IPI og/eller <b>aaIPI</b> bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder 60+</li> <li>• <b>Stadium III-IV</b></li> <li>• <b>LDH over øvre normalgrænse</b></li> <li>• <b>Performance status &gt; 1</b></li> </ul> Mere end 1 ekstranodal manifestation

### Litteratur og evidensgennemgang

Der findes internationale rekommandationer for stadietinddelingen <sup>(4)</sup>, hvorfra ovenstående anbefalinger stammer. Anbefalingen af blodprøver er primært begrundet i sund fornuft, samt kravene til indtastning i den nationale kvalitetsdatabase LYFO.

### Anbefaling 2: Primær linjehandling yngre lokalisere (Styrke A)

Sygdomsgruppe: DLBCL yngre 18-60 år	Behandling
St.I-II, non-bulk, aaIPI=0	R-CHOP-21 x 4 + 2 R [A] R-CHOP-14 x 4
St.I-II bulk, III-IV, aaIPI 0-1	R-CHOP-21 el 14 x 6 + evt.IS-RT ved bulk [A]
Alle stadier, aaIPI 2-3	R-CHOEP 14 x 6 <sup>3</sup> [B] R-CHOP-21 el 14 x 6 [A]

### Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingen af yngre **med lokaliseret sygdom uden risikofaktorer** har traditionelt set været behandling med anti CD20 antistof (Rituximab) og kemoterapi i form af CHOP givet 6 gange <sup>(5)</sup> eller



3 gange med efterfølgende strålebehandling<sup>(6)</sup>. Et Fransk studie<sup>(7)</sup> randomiserede IPI=0 pt. til +/- strålebehandling efter 4 serier R-CHOP-14. Begge arme havde lav recidivrate uden forskel i EFS eller OS og konkluderede at konsoliderende strålebehandling ikke medfører bedre behandlingseffekt i denne patientpopulation. Studiet inkluderede også 61-75 årige som fik yderligere 2 serier R-CHOP. For de pt som opnåede CR efter kemoterapien var der 10 pt i hver arm som udviklede recidiv. FLYER studiet<sup>(8)</sup> undersøgte samme population (18-60 år, IPI=0 uden Bulk), hvor pt blev randomiseret til R-CHOP-21 x 6 eller R-CHOP-21 x 4 + 2 Rituximab. Med en median opfølgning på 66 mdr. fandtes ingen forskel på PFS (95%) og OS (98%).

Studierne viser at der ingen forskel er i PFS eller OS om der gives 4 eller 6 serier R-CHOP, hvorfor 4 serier anbefales. Da det ene studie har anvendt 4 serier R-CHOP14, og det andet 4 serier R-CHOP21 + 2 serier Rituximab, er de 2 varianter ligeværdige.

For de **avancerede stadier** har R-CHOP været anvendt i forskellige varianter i mange studier. To randomiserede studier testede forskellen mellem R-CHOP hver 14. dag eller hver 21. dag, og fandt ingen forskel i outcome (OS)<sup>(9,10)</sup>. Der er gennemført meta-analyser som understøtter dette<sup>(11)</sup>.

Antallet af serier R-CHOP har også været undersøgt, dog primært hos pt. over 60 år. I RICOVER studiet<sup>(12)</sup> blev vist at 8 x R-CHOP ikke medførte højere overlevelse end 6 x R-CHOP+ 2 Rituximab. Der har efterfølgende ikke været gennemført studier der har afklaret om "tillægget" af 2 extra Rituximab til 6 R-CHOP medfører højere PFS eller OS. En undtagelse er dog PETAL studiet<sup>(13)</sup>, hvor PET negative patienter blev randomiseret til +/- 2 ekstra rituximab efter 6 R-CHOP, og hvor der ikke fandtes forskel i effektmål (PFS). Andre studier har set på intensivering af Rituximab<sup>(14)</sup> uden at der er fundet effekt af dette. Der er dermed ikke evidens for tillæg af extra Rituximab hverken tidlig eller sent i forløbet, når der anvendes 6 serier R-CHOP.

**For høj-risikopatienterne med aaIPI 2-3** viste DSHNHL B1 studiet<sup>(15)</sup> som inkluderede yngre med DLBCL behandlet **uden** Rituximab, at tillæg af etoposid til CHOP øgede effekten (PFS). Yderligere intensiveret kemoterapi har i nogle studier medført bedret PFS men uden effekt på OS. Imidlertid viste den tyske Mega-CHOEP<sup>(16)</sup> trial bedre resultater for kontrolarmen med R-CHOEP med 3 års EFS på 69,5%, i forhold til Mega-CHOEP.

Flere ikke-randomiserede studier har vist bedre effekt af R-CHOEP-14 i forhold til R-CHOP<sup>(17,18)</sup> hvorfor dette regime anbefales. Et fransk studie anvendte det dosis intensiverede ACVBP x 4 + konsoliderende semi-intensiv kemoterapi og Rituximab, og sammenlignet med R-CHOP x 8 – fandt man en øget OS ved intensiveringen (92% vs 84%) men en påfaldende lav overlevelse i standardarmen sammenlignet med en historisk kohorte. En øget hæmatologisk toxicitet gør at det ikke umiddelbart anbefales som behandlingsvalg.<sup>(19)</sup>

Dose-adjusted EPOCH med Rituximab (DA-EPOCH-R) er rapporteret med signifikant bedre effekt i GCB-type DLBCL i et CALGB studie<sup>(20)</sup>. Imidlertid har foreløbig opgørelse i en randomisering mellem DA-EPOCH-R og R-CHOP ikke vist forskel i effekten<sup>(21)</sup>. Indtil yderligere analyser er publiceret bør DA-EPOCH-R kun anvendes til udvalgte høj-risiko pt.

## 2. Anbefaling 3: 1. linjehandling af ældre (> 60 år) samt yngre patienter med væsentlig comorbiditet (Styrke A)

Sygdomsgruppe: Ældre (>60 år) samt yngre patienter med væsentlig comorbiditet	Behandling
St.IA, non-bulk, IPI=1	R-CHOP-21 x 3 + IF-RT [A] eller R-CHOP-21 el 14 x 6 [A]
St I bulk, II-IV, IPI=2-5,	R-CHOP-21 el 14 x 6 [A]

Ældre (>80 år) med væsentlig comorbiditet henvises til anbefaling 14

### Litteratur og evidensgennemgang

En væsentlig del af studierne som har anvendt R-CHOP er berørt i anbefaling 2, og vil ikke blive gentaget her.

For **lokaliseret sygdom** har SWOG8736 studiet <sup>(22)</sup>, som randomiserede mellem 3 CHOP + strålebehandling og 8 CHOP, banet vejen for anvendelsen af 3 R-CHOP + strålebehandling ved lokaliseret DLBCL. Som beskrevet i opfølgningen SWOG0014 studiet <sup>(6)</sup> var PFS (4år) = 88%, dog med yderligere 6 recidiv ud af 53 i follow-up dermed mindst 20% recidiv rate. Der findes ikke studier der har undersøgt effekten af 4-R-CHOP mod 6-R-CHOP hos patienter > 60 år, men det må antages at der alene på grund af alderen ikke er væsentlig forskel i EFS på 18-60 årige og 60+ årige.

Ved **avanceret sygdom** viste LNH-98.5 trial <sup>(23)</sup> at 61-80 årige DLBCL patienter behandlet med 8 serier CHOP eller R-CHOP en 10-års PFS på 37% i R-CHOP armen. RICOVER 60 studiet <sup>(12)</sup>, som randomiserede mellem 6 og 8 serier R-CHOP-14 viste at 6 serier R-CHOP-14 havde bedst effekt og mindst toksicitet sammenlignet med 8 serier R-CHOP-14. Som for de yngre pt. anbefales 6 serier på baggrund af den øgede toksicitet som 8 serier medfører, samt at registerstudier underbygger non-inferiority af 6 serier <sup>(24)</sup>. Studier af R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21 har vist at der ikke er forskel i outcome, derfor anses R-CHOP-14 x 6 og R-CHOP-21 x 6 at være ligeværdige.

### Anbefaling 4: Primærbehandling, ældre (styrke A-B)

Den ældre population er ganske heterogen mht. comorbiditet og "fitnes". Der er således ingen skarp grænse som definerer ældre patienter uegnede til standard R-CHOP behandling.

Udfordringen er at definere:

- 1) Den "fit" patient uden væsentlig comorbiditet og ingen afhængighed af hjælp og som skal behandles med standard R-CHOP
- 2) Den "frail" patient, med comorbiditet og nogen afhængighed af hjælp som er uegnet til standard R-CHOP, men vil profitere af mindre intensiv immunkemoterapi.
- 3) Den "vulnerable" patient med betydelig comorbiditet og betydelig afhængighed af hjælp, som alene bør behandles med supportive care.

Komirbiditetskategori	Anbefalet behandling
"Fit"	R-CHOP-21 [B]
"Frail"	R-miniCHOP [A]
"Vulnerable"	Best supportive care [B]

I Danmark er der tradition for anvendelse af peroral CCVP med eller uden rituximab som palliationsbehandling i både 1. linie og ved relaps. [D] Data vedr. øvrige regimer, eller tillæg af nyere lægemidler til R-kemo med efterfølgende vedligehold såsom lenalidomid efterlader ikke mulighed for at komme med generelle anbefalinger.

Til ældre patienter anbefales supportiv behandling, der henvises til anbefaling 17

Udover de mest almindeligt anvendte værktøjer som performance score (ECOG eller Karnofsky), bør medtages en vurdering af:

- 1) Comorbiditet. De to mest anvendte værktøjer er ved "The Cumulative Illness Rating Scale" CIRS og Charlson Comorbidity index.
- 2) Vurdering af ADL (Behov for hjælp, Activities of daily living – ADL)
- 3) Ernæringsstatus (Mini Nutritional Assessment)
- 4) Polyfarmaci (medicingennemgang/sanering)
- 5) Psyko-social support (boligforhold, kontakt til pårørende, netværk)
- 6) Mentalfunktion (MMSE)
- 7) Funktionelle tests ("Up and Go", "Tinetti Gait and Balance Test", Hånd gribe styrke)

Ovenstående kan vurderes indenfor rammerne af Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), som anvendes i geriatrien, men som ikke er tilstrækkeligt valideret hos hæmatologiske patienter og i øvrigt sjældent er praktisk anvendeligt i daglig klinik<sup>(25, 26)</sup>. Der kan ikke på de foreliggende data anbefales specifikke scoringssystemer, som kan guide behandlingsstrategien hos ældre patienter med DLBCL.

### Litteratur og evidensgennemgang

Ældre patienter over 80 har ikke været inkluderet i store klinisk kontrollerede randomiserede forsøg. Nogle af disse har dog inkluderet patienter op til 80 år, men disse må opfattes som stærkt selekterede. Anbefalingerne bygger derfor væsentligst på single arm fase II studier og retrospektive kohorte studier, herunder populationsbaserede studier.

Dinmohamed publicerede et stort populationsbaseret registerstudie fra Holland inkluderende 4737 patienter ≥ 80 år, som beskriver udvikling i relativ overlevelse i 3 aldersgrupper 80-84 år; 85-89 år og ≥ 90 år i 3 tidsperioder fra 1989-2002; 2003-2007 og 2008-15<sup>(27)</sup>. Studiet viser en generelt forbedret OS i alle aldersgrupper over tid. Den forbedrede relative overlevelse var dog begrænset

til gruppen af 80-84-årige diagnosticeret i perioden 2008-15 og tilskrives mere konsekvent tillæg af Rituximab til kemoterapi, som i årene 2014-15 var anthracyclinholdig for 63%, henholdsvis 29% og 14% for de 80-84, 85-89 og  $\geq 90$  årige.

Et stort dansk populationsbaseret retrospektivt LYFO studie <sup>(28)</sup> undersøgte behandlingsvalg (standard R-CHOP, mindre intensiv immun-kemoterapi eller rent palliativ behandling) og outcome sammenholdt med comorbiditet i 3 aldersstratae. Studiet konkluderede at R-CHOP i standarddosering tolereres med gode outcomes blandt ældre, særligt 75-79 årige, men også blandt 80-84-årige, hvor tilstedeværelse af væsentlig comorbiditet dog bliver mere betydende. I denne aldersgruppe synes overlevelsen ikke at forringes af planlagt dosisreduktion. Blandt de +85 årige er overlevelsen uafhængig af behandlingsvalg.

Et retrospektivt studie fra 4 institutioner med 281 patienter over 80 år, som ikke er populationsbaseret viste at for 99 (35%) patienter som fik R-CHOP var 5 års OS 46% og den sygdomsspecifikke 5-års overlevelse 60% <sup>(29)</sup>. Trods selektionsbias kan det konkluderes at korrekt udvalgte patienter kan blive langtidsoverlevende på standard R-CHOP behandling.

I et prospektivt multicenter single-arm fase II studie (n=149) blev patienter > 80 år (medianalder 83 år) behandlet med R-miniCHOP en ORR 73 %, heraf 62% CR/CRu og 2 års PFS og OS på henholdsvis 47% og 59%. Behandlingsrelateret mortalitet var ca. 8% <sup>(30)</sup>.

Storti publicerede et prospektivt fase II studie (n=45) på patienter > 70 år som efter CGA blev vurderet frail (< 80 år) eller unfit ( $\geq 80$  år) og blev behandlet med R-Bendamustine 4-6 serier. ORR 62%, heraf CR 53%. Der var en acceptabel toksicitetsprofil. Median PFS 10 måneder <sup>(31)</sup>

I et single-arm enkeltcenter retrospektivt kohorte studie (N= 43) på patienter med en medianalder 83 år og tung comorbiditetsprofil behandlet med R-CVP fandtes ORR 58 % og CR 37%. 2-års OS var 32% og median OS 12,6 mdr. Den toksicitetsbetingede mortalitet var 23 %. Patienter med aaIPI 2-3 udgjorde 70 %, og CS 3-4 90%, CCI  $\geq 4$  60 %. Forfatterne konkluderer at R-CVP er en behandlingsmulighed, men at patienter skal udvælges nøje, optimalt vha. CGA for undgå unødige immunkemoterapi behandling <sup>(32)</sup>.

**Anbefaling 5: "2. Linje behandling, patienter med kemosensitivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig comorbiditet (Styrke A-C)**

Det anbefales at patienter behandles med HDT [A]

Til HDT egnede patienter anbefales remissions inducerende behandling med R-DHAP eller R-ICE. For patienter med non-GCB DLBCL er R-DHAP ligeværdig med R-ICE [B]

For patienter med GCB DLBCL er anvendelse af R-DHAP forbundet med højere PFS og OS [B]

BEAM foretrækkes frem for andre myeloablative regimer (mortalitet) [C]

## Litteratur og evidensgennemgang

Der eksisterer 3 større randomiserede studier <sup>(33-35)</sup>, som ligger til grund for anbefalingen. Randomiserede studier har undersøgt effekten Rituximab i 2.linje behandlingen <sup>(36)</sup> og sammenlignet Rituximab med Ofatumomab <sup>(37)</sup>. Der er ikke evidens for at fravælge anti CD20 antistof i relapssituationen undtagen for CD20 negative lymfomer. Sikker evaluering af dette forudsætter dog, at der ikke er givet antiCD20 antistof behandling i ca. 6 mdr. For ikke HDT egnede er der et enkelt randomiseret studie <sup>(38)</sup>. Der findes flere ikke randomiserede studier og retrospektive studier. Disse er svært sammenlignelige pga. varierende populationer.

Parma studiet <sup>(33)</sup> inkluderede 215 patienter med relaps af aggressivt NHL, overvejende DLBCL, der havde vist sig kemoterapi sensitive. Efter 2 x DHAP blev der randomiseret mellem yderligere 4 x DHAP eller HDT. Patienter der gennemgik HDT havde favorabel EFS (46% vs. 12%), og OS (53% vs. 32%). CORAL studiet <sup>(34)</sup> randomiserede 396 R/R DLBCL patienter til 3 x R-DHAP eller 3 x R-ICE og ved respons efterfølgende HDT. Der var ikke signifikant forskel i OS eller EFS i de to grupper. Toxicitet var mere udtalt ved R-DHAP. En senere publiceret subgruppeanalyse viste bedre PFS for GCB subtypen ved R-DHAP end ved R-ICE <sup>(39)</sup>

LY.12.trial <sup>(35)</sup> randomiserede 619 patienter med R/R aggressivt lymfom (71% DLBCL) til R-GDP eller R-DHAP og ved respons efterfølgende HDT. Der var ikke forskel i respons, EFS eller OS. Der var dog øget toxicitet incl TRM ved R-DHAP, ligesom indlæggelsestiden var længere med dette regime.

Flere studier (bl.a HOVON 44, <sup>(36)</sup>) har vist effekt af Rituximab i 2.linje i kombination med kemoterapi. Kun få af de inkluderede patienter havde dog fået Rituximab i 1.linje. I Orchard studiet <sup>(37)</sup> sammenlignede Rituximab-DHAP med Ofatumomab-DHAP, uden at finde forskel i effekt mellem de 2 varianter af anti-CD20 antistoffet.

Et retrospektivt studie med i alt 4917 patienter heraf 3904 NHL konkluderer, at ved DLBCL har BEAM konditionering ved HDT den laveste mortalitet <sup>(40)</sup>.

Tillæg af CD20 antistof (Rituximab eller Ofatumomab) til 2.linje behandling anbefales, dog er rationalet nok meget svagt ved sygdom der progredierer under 1.linje behandling med CD20 antistof (R-CHOP).

### Anbefaling 6: 2. Linje behandling, andre patienter (styrke B)

Der findes ikke evidens for at anbefale ét bestemt regime til 2. linje behandling af DLBCL, som ikke kan tilbydes HDT. Derfor bør patienten, såfremt denne opfylder gældende inklusionskriterier i åbne kliniske protokoller i Danmark, tilbydes inklusion heri. [D]

Hvis patienten er i god performance skal man overveje potentiel kurativ intenderet behandling med platinholdigt regime. R-GDP [B], R-GemOX eller R-ICE (ved non-GCB) [B] foretrækkes pga. lavere toksicitet.

Studier der har inkluderet ikke HDT egnede patienter har vist følgende:

Et prospektivt fase II studie med GemOx (n=32)<sup>(41)</sup>, viste ORR på 43% og median PFS 9,1 mdr, med OS og PFS 41% og 29% efter 12 mdr.

To retrospektive studier<sup>(31,43)</sup> med bendamustin har vist ORR på 50-55%, median PFS 4-8 mdr.

Et mindre prospektivt Fase III studie<sup>(44)</sup> hvor pt randomiseres til Pixantrone vs. Physicians choice var OOR 24%, kun 4 af 17 respondere var i remission efter 400 dage.

Efterfølgende er Gemcitabine randomiseret i et studie mod pixantrone og viste ikke nogen signifikant forskel på R-gemcitabin og R-pixantrone<sup>(38)</sup>. Endelig har Lenalidomid i et retrospektivt studie<sup>(45)</sup> har vist effekt ved non-GCB subtype. OOR 65%, median PFS 15 mdr.

### Rationale (Anbefaling 5 & 6)

Rationalet for HDT behandling med BEAM konditionering ved kemoterapisensitive R/R DLBCL patienter er velbeskrevet.

Valget af 2.linje behandling forud for HDT er et mere åbent spørgsmål. Fraset at R-ICE ikke er velegnet til GCB subtypen, er der ikke nogen evidens for at et bestemt regime er at foretrække. GDP fremhæves visse steder pga. en favorabel bivirkningsprofil, men det studie der viser dette inkluderer kun 71% DLBCL. De enkelte afdelingers praktiske erfaringer med behandlingerne spiller derfor også ind på behandlingsvalg.

Hvis der ikke kan tilbydes HDT skal man ved valg af behandling tage udgangspunkt i patientens performance, comorbiditet, erfaringer fra tidligere behandlinger og patientens ønsker. Disse forhold er afgørende for hvilken behandling der bør tilbydes. Nedenstående skitserer mulighederne

- Protokolleret behandling.
- Potentielt kurativ behandling med platinholdigt regime (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-GemOX) evt. i reduceret dosis. Typisk 3-4 serier.
- Ved tidligere lang remission efter R-CHOP, kan R-CHOP, R-CEOP, R-CVP overvejes under hensyntagen til kumuleret antracyklindosis.
- Sygdoms kontrollerende behandling med enkeltstof behandling eller peroral CCVP.
- Palliativt behandling.
- Stråleterapi ved lokalt recidiv.

### Anbefaling 7: 3.+ Linje behandling (Styrke A-B)

Såfremt patienten opfylder gældende in-eksklusionskriterier i åbne kliniske protokoller i Danmark, bør pt. tilbydes inklusion heri. [D]

Der findes ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linje behandling af DLBCL. [B]

Stråleterapi bør overvejes som en del af behandlingen ved lokaliseret recidiv.

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter autolog transplantation, hvis sygdommen er kemosensitiv [A], se anbefaling 14.

3. linje behandling af DLBCL vil sjældent være kurativt. Derfor bør et behandlingsvalg altid tage hensyn til effekt og de potentielle bivirkninger hos den pågældende patient. Meget få prospektive forsøg er blevet udført hos patienter med 2+. recidiv af DLBCL. Fraset ASCT er behandlingsmulighederne som udgangspunkt identiske med 1. recidiv. Flertallet vil dog have comorbiditet, der udelukker intensive terapeutiske tilgange.

### Litteratur og evidensgennemgang

SCHOLAR-1<sup>(46)</sup> studiet poolede data fra 2 fase 3 kliniske forsøg og 2 observatørkohorter. Blandt 861 DLBCL patienter blev 636 inkluderet på grundlag af refraktær sygdom. Disse havde en OOR 26% (CR 7%) og den mediane overlevelse var 6 måneder. 20% af patienterne levede efter 2 år.

Med ovenstående i mente kan følgende regimer overvejes evt. med tillæg af CD20 antistof: GDP, CEOP, CVP, GemOx. Alternativt enkeltstof behandling med: Gemcitabin, Pixantrone, Bendamustin, Lenalidomid. Desuden anvendes ofte peroral CCVP med eller uden rituximab.

### Anbefaling 8: Primærbehandling double/triple hit & high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 eller bcl-6 translokation (styrke B)

Såfremt patienten opfylder gældende in-eksklusionskriterier i åbne kliniske protokoller i Danmark, bør pt. tilbydes inklusion heri. [D]

Intensive kemoterapiregimer som R-da-EPOCH, hyper-CVAD, R-CODOX-M/R-IVAC, R-BFM kan overvejes [B]

CNS profylakse anbefales til alle patienter [B]

I retrospektive studier har patienter med Double hit behandlet med konventionel R-CHOP en inferior prognose sammenlignet med klassisk DLBCL. Pt. udvikler ofte refraktær/recidiverende sygdom som trods intensiv behandling har en dårlig prognose. Respons på den initiale induktion kemoterapi er vigtig, men der er aktuelt ingen publicerede prospektive undersøgelser, som be- eller afkræfter om intensivning af førstelinjebehandling forbedrer overlevelsen af DHL, og dermed sikkert afklarer valget af førstelinjebehandling.

### Litteratur og evidensgennemgang

Baggrund: Double hit lymfomer (DHL) udgør 6-14 % af patienter med aggressive B-celle lymfomer. Patienter med DHL har en overhyppighed af høj LDH, udbredt sygdom og knoglemarvsinvolvering på diagnosetidspunktet<sup>(47-51)</sup>. Ved systematisk testning af alle DLBCL kunne man identificere en subgruppe af DHL patienter uden højrisko klinisk profil<sup>(52)</sup>. Risikoen for CNS involvering og recidiv er højere, op til 13 %, end ved DLBCL uden DHL<sup>(53-54)</sup>. I de fleste retrospektive studier har patienter med DHL behandlet med konventionel R-CHOP en inferior prognose sammenlignet med klassisk DLBCL (EFS og OS 40 %). Ofte ses refraktær/recidiverende sygdom som trods salvage behandling har en dårlig prognose.<sup>(55-58)</sup> I enkelte studier har DHL ikke var associeret med dårligere outcome,

men antallet af patienter med DHL var lav <sup>(9)</sup>. Respons på den initiale induktion kemoterapi er vigtig med hensyn til overlevelse <sup>(59-60)</sup>, men der er aktuelt ingen tilgængelige prospektive undersøgelser, som bekræfter, at intensivering af førstelinjebehandling forbedrer overlevelsen af DHL, og dermed afklarer valget af førstelinjebehandling. I flere retrospektive studier har intensive kemoterapiregimer som HyperCVAD, R-CODOX-M/R-IVAC da –EPOCH vist marginal forbedret EFS, mens der var ingen forskel i OS <sup>(60-61)</sup>. Den største retrospektive analyse inkluderende 311 patienter <sup>(48)</sup> viste en forbedret ORR og PFS med intensive kemoterapiregimer, men der var ingen forskel i OS. Et stort prospektivt studie af morfologisk Burkitt lymfom patienter behandlet med R-BFM, kunne man ikke finde negativ impact af DHL på outcome, men der var ikke gennemført FISH analyser af alle biopsier <sup>(62)</sup>. En meta-analyse af 11 studier inkluderende 394 patienter, der sammenlignede intensiverede regimer med R-CHOP, finder, at kun R-da-EPOCH reducerer risikoen for recidiv signifikant og der er ingen signifikant effekt af intensiverede regimer på OS <sup>(63)</sup>. Rollen af ASCT efter førstelinjebehandling er heller ikke afklaret. Retrospektive studier tyder på, at ASCT i 1. CR ikke forbedrer overlevelsen hos patienter, der er behandlet med intensiv kemoterapi <sup>(48,60-61, 65)</sup>, men kan have en effekt efter R-CHOP, som alene, uden konsolidering, fører til en inferiør outcome hos DHL-patienter <sup>(64)</sup>.

## Anbefaling 9: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens(styrke B)

Der anbefales R-COPE til DLBCL pt. med EF under 50 % [B].

Behandling med doxorubicin er behæftet med potentiel kardiotoxicitet. Behandlingen af DLBCL pt. med hjertesygdom er derfor udfordrende. Bivirkningerne inddeles i akutte og kroniske.

### Litteratur og evidensgennemgang

De akutte bivirkninger kan optræde umiddelbart efter påbegyndelsen af kemoterapi indtil flere uger efter afslutning. Hyppigheden er usikker, men atrieflimren, myokarditis/perikarditis, akut hjertesvigt, kardiell iskæmi optræder formentlig hos 3%-21%<sup>(66-67)</sup>.

De kroniske bivirkninger optræder typisk indenfor et år efter endt behandling og manifesterer sig som kongestiv hjertesvigt (KHS), med potentiel fatal konsekvens hos op til 60%. Den vigtigste prædiktør for KHS er den kumulative indgivne dosis af doxorubicin. KHS optræder hos op til 5%, 16%, 26% og 48% ved hhv. 400mg/m<sup>2</sup>, 500mg/m<sup>2</sup>, 550mg/m<sup>2</sup> og 700mg/m<sup>2</sup> kumulativt indgivet doxorubicin<sup>(68)</sup>. Høj alder, tidligere hjertesygdom, hypertension og diabetes er også fundet at være risikofaktorer for udvikling af KHS<sup>(69)</sup>, ligesom tidligere mediastinal strålebehandling også er det.

NCCN og ESMO anbefaler ved (EF < 50 %), at man erstatter doxorubicin med liposomt doxorubicin eller etoposid. Der foreligger sparsomme data på den optimale behandling af pt. med hjerteinsufficiens. Flere <sup>(70, 71)</sup> anbefaler R-COPE x 6. Et retrospektivt studie er kun publiceret i abstract form, 81 pt. behl. med iv. etoposid 50mg/m<sup>2</sup> dag 1 og p.o. etoposid 100mg/m<sup>2</sup> dag 2 og dag 3. En matchet kontrolgruppe (n=162) blev behandlet med R-CHOP. Den 5-årige PFS ikke signifikant forskellige i de to grupper (57 % vs 62 %, p=0,21), modsat OS der var lavere i gruppen der fik R-COPE (49 % vs 64 %, p=0,02)<sup>(72)</sup>. En retrospektiv Finsk opgørelse viser at R-COPE har næsten samme outcome som R-CHOP<sup>(73)</sup>.



Doxorubicin kan erstattes med liposomt doxorubicin (Caelyx) under tæt observation af hjertepumpefunktionen. Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> erstattes med Caelyx 30 mg/m<sup>2</sup> (74).

## Anbefaling 10: Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B)

Primær behl	R-CHOP-x 6 eller R-CHOEP x 6 eller DA-EPOCH-R x 6 [B]  R-CHOP-x 6 foretrækkes ved lav IPI uden væsentlig ekstranodal involvering samt ved høj alder [D]  Konsoliderende strålebehandling anbefales ved eotPET (DS4-5) samt ved initial Bulk og/eller ekstranodal sygdom [B]
Relaps	Det anbefales at der anvendes samme behandlingsprincipper som ved anbefaling 5 og 6.

Den anbefalede standardbehandling er en kombination af et anthracyklinholdigt kombinationskemoregime med Rituximab, R-CHOP x 6 eller som oftest, da det drejer sig om yngre patienter, R-CHOEP x 6, eller det mere intensive DA-EPOCH-R x 6. Betydningen af konsoliderende strålebehandling er fortsat omdiskuteret. Ved anvendelse af DA-EPOCH-R kan man ved eotPET negativitet (DS 1-3) undlade RT. I tilfælde af eotPET positivitet (DS 4-5) anbefales RT optimalt forudgået af re-biopsi. Ikke sjældent ses efter endt immun-kemoterapi heterogent FDG optag i restlæsionen på inflammationsbasis, som over tid vil regrediere. I sådanne tilfælde anbefales observation og ny PET/CT scanning efter ca. 8 uger.

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingens styrke er begrænset af sygdomsenhedens sjældenhed, og anbefalingerne baserer sig derfor væsentligst på enkelte subgruppeanalyser i større randomiserede fase III forsøg samt mindre prospektive fase II studier og retrospektive opgørelser.

En subgruppeanalyse fra MInT studiet (75), undersøgte værdien af tillæg af rituximab til CHOP ved DLBCL. I studiet indgik 87 patienter med PMBCL. CR raten blev øget fra 54 til 80% (p=0,015), og patienter med primær refraktær sygdom nedbragt til fra 24% til 2,5% (p<0,001). Tre-års EFS var 78 % mod 52% (p=0,012). 61 ud af de 87 patienter modtog RT. Sammenfattende konkluderes at rituximab skal adderes til CHOP.

Et prospektivt single-center fase II studie med medianalder på 30 år (n=51) behandlet med DA-EPOCH-R uden konsoliderende RT. Fem-års EFS og OS var henholdsvis 93 og 97 %. Studiet konkluderer at RT kan undlades. I et follow-up og udvidelse af ovenstående studie med 93 patienter, 80 patienter fik foretaget eotPET og 55 patienter (69%) havde negativ eotPET, og alle undtagen en patient med negativ eotPET (DS 1-3) forblev i remission, 8-års EFS og OS henholdsvis 96 % og 97,7%. Af de resterende 25 patienter (31%) med positive eotPET (DS 4-5) udviklede 5

patienter (20%) relaps. Det konkluderes at man med fordel kan følge eotPET positive patienter med serielle PET-scanninger for at undgå unødvendig strålebehandling <sup>(76)</sup>.

Et andet retrospektivt multicenterstudie inkluderede pædiatriske og voksne patienter med PMBCL (n =156), alle behandlet med DA-EPOCH-R <sup>(77)</sup>. EFS og OS var henholdsvis 85 og 93% efter 3 år, 75% var eotPET negativ og opnåede på EFS 95% sammenlignet med 55 % hos eotPET positive. 15 % modtog strålebehandling. Konkluderende støttes DA-EPOCH-R som anbefalet 1. linjebehandling. Et retrospektivt multicenterstudie (n=132) <sup>(78)</sup> af PMBCL behandlet med henholdsvis R-CHOP og DA-EPOCH-R. Begge regimer giver god langtidskontrol med 2-års OS på henholdsvis 89 og 91%. CR rater var højere ved DA-EPOCH-R på 84 vs. R-CHOP på 70% (p=0,046) ,13% blandt de DA-EPOCH-R pt mod 59% af R-CHOP modtog strålebehandling (p<0,001). Kemoterapirelaterede komplikationer med indlæggelse inkluderende infektioner og neutropen feber var mere udtalt blandt DA-EPOCH-R behandlede patienter. Samlet konkluderes at begge regimer giver god langtidskontrol, men behovet for RT og dermed senkomplikationer kan reduceres ved DA-EPOCH-R, dog mod flere infektionskomplikationer.

Der findes ingen studier af R-CHOEP, men anvendelsen i LYFO viser sammenlignelige resultater med DA-EPOCH

## Anbefaling 11: Behandling af DLBCL – leg type (Styrke B)

Sygdomsudbredelse	Behandling
St.IE,	R-CHOP x 6 + IF-RT [B]
Andre stadier	R-CHOP x 6 evt + IN-RT [B]

Behandlingen af DLBCL-Leg type, bør som udgangspunkt behandles som lokaliseret lymfom, med 6 serier R-CHOP og efterfølgende strålebehandling. Undladelse af en af disse modaliteter medfører dårligere behandlingsrespons. Recidiv behandlingen er meget individuel, ved længerevarende remissioner kan R-CHOP eller R-COPE ofte anvendes.

### Litteratur og evidensgennemgang

Et retrospektivt multicenterstudie <sup>(79)</sup> med medianalder 77 år (n=115) analyserede 2 perioder: 1988-2003 og 2004-2010. Den 3- og 5-årige OS blev fra periode 1 til 2 øget fra 55% til 74% og fra 46% til 66% (P = 0,01). Rituximab-holdige regimer blev administreret til 88,5% i periode 2 mod 16,7% i periode 1 (P <0,001). Ingen signifikant forskel blev observeret mellem grupperne af basislinje karakteristika. I MVA var behandling uden rituximab den eneste negative prognostisk faktor (OR, 4,6 [95% CI, 2,4-9,1]; P <0,001), mens antallet af hudlæsioner (P = .06) og placering på benet (P = .07) havde grænsesignifikant betydning.

En opgørelse fra British Columbia <sup>(80)</sup> hvor median alder var 62 år (n=111) og hvor 18% havde diffus stor B-celle legtype. Af de 25 med DLBCL-leg type fik 52% kemoterapi efterfulgt af RT, 24%

kemoterapi alene, 20% RT alene og 4% operation. 70% fik CHOP-like kemoterapi, 47% med rituximab. OS og sygdomsspecifik OS efter 5 år var henholdsvis 26% og 61%. Sygdomsspecifik overlevelse anføres til ved 5 år 100% for dem, der modtog rituximab.

Strålebehandling har traditionelt set haft en plads i behandlingen når sygdommen kan betragtes som lokaliseret. Der findes ikke randomiserede opgørelser over dette, men internationale guidelines anbefaler dette <sup>(81)</sup>

## Anbefaling 12: CNS profylakse, risiko pt. og behandling (styrke B)

Patienter med følgende risikofaktorer anbefales CNS profylakse, og bør overvejes udredt for CNS involvering i forbindelse med primær stadieinddeling

Risikopt. [B]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS-IPI <math>\geq 4</math> hvis alder <math>\leq 60</math> år; CNS-IPI <math>\geq 5</math> for alder <math>&gt; 60</math> år</li> <li>• involvering af <math>&gt; 2</math> ekstranodale strukturer, uafhængigt af CNS-IPI</li> <li>• involvering af testis, uterus, nyrer eller binyrer, uafhængigt af CNS-IPI</li> <li>• Indvækst i kraniestrukturer og/eller duranære læsioner i øvrigt</li> <li>• High-grade B-celle lymfomer med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement</li> </ul>
Behandling af patienter <b>UDEN</b> dokumenteret CNS involvering. [B]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HD MTX 3-3,5 g/m<sup>2</sup> x 2 interponeret tidligt i R-CHOP/R-CHOEP behandlingen. Til ældre og/eller patienter med labil nyrefunktion kan MTX doseringen reduceres til 1,5-2 g/m<sup>2</sup> x 2</li> <li>• For patienter som pga alder og/eller co-morbiditet vurderes ikke at kunne tolerere HD MTX, kan overvejes IT MTX x 4 sammen med R-CHOP, om end dokumentationen er sparsom</li> </ul>
Behandling af patienter <b>MED</b> dokumenteret CNS involvering. [B]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved involvering i CSF (flowcytometrisk eller ved cytologisk undersøgelse), og/eller High grade B-celle lymfomer med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement må overvejes mere intensive behandlingsregimer inkluderende CNS penetrerende behandling (se afsnit om High grade B-celle lymfomer med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement).</li> </ul>

### Introduktion

I uselektrede kohorter af DLBCL patienter angives risikoen for relaps i centralnervesystemet til ca. 5 % <sup>(82-83)</sup>. CNS relaps ses oftest tidligt (6-9 måneder) efter primær behandling. Dog ses CNS relaps af primært testislymfom ikke sjældent sent. Relaps kan forekomme alene i CNS eller sammen systemisk relaps. CNS relaps forekommer såvel leptomeningealt og/eller i hjerneparenchymet, sidstnævnte synes at forekomme med størst hyppighed <sup>(84)</sup>. CNS relaps af DLBCL er forbundet med overordentlig dårlig prognose. Risikoen for CNS relaps er afhængig af kliniske risikofaktorer (IPI, CNS IPI), hvoraf særligt extensiv ekstranodal involvering, eller involvering af specifikke organer

(nyrer, binyrer, testis, og uterus) er forbundet med særlig høj risiko. Anatomisk CNS nær lokalisation (indvækst i kraniestrukturer og/eller dura-nære læsioner i øvrigt) har traditionelt også været opfattet som højrisikosygdom. Herudover synes en række biologiske faktorer at øge risikoen for CNS relaps. High grade B-celle lymfomer med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement, non-GCB/ABC og MYC+BCL dobbelt ekspressor DLBCL er forbundet med øget risiko for CNS relaps. I et forsøg på at reducere risikoen for CNS relaps bør der for udvalgte højrisikopatienter gennemføres udredning for CNS involvering (MRC og CSF cytospin + flowcytometri) i forbindelse med primær stadieinddeling, og der skal indlejres specifikt CNS penetrerende behandling (Hd MTX) i R-CHOP/R-CHOEP behandlingen.

### Litteratur og evidensgennemgang

I et review af prospektive studier som belyser <sup>(82)</sup> incidensen af CNS relaps, klinisk præsentation, og typen af CNS profylakse samt outcome. Syv studier blev inkluderet. Man fandt en incidens af CNS relaps på ca. 3 % blandt patienter som modtog CNS profylakse mod ca. 6 % hvis ingen profylakse blev givet. Man kunne ikke påvise forskelle imellem IT MTX og systemisk MTX. Overlevelsen efter CNS relaps var kun 5-7 måneder. En stratificeringsmodel præsenteres. Boehme <sup>(83)</sup> analyserede af forekomsten af CNS relaps blandt de 1222 patienter behandlet i RICOVER-60 studiet. Her fandt man en reduceret risiko for CNS relaps blandt R-CHOP14 behandlede patienter sammenlignet med CHOP-14, henholdsvis 4,1% vs 6,9 % (p=0.046). Patienter med risikofaktorer som fik profylaktisk IT MTX reducerede ikke risikoen.

Schmitz <sup>(84)</sup> publicerede et stort registerstudie (n=2164) med data fra 8 prospektive kliniske studier i regi af DSHNHL og 1597 patienter i en valideringskohorte fra BCCA. Der etableres en risikomodell/score CNS-IPI inkluderende 6 faktorer med de 5 IPI faktorer (alder, stadie, LDH, PS og >1 ekstranodal manifestation) samt involvering af binyrer/nyrer. Patienter risikostratificeres i low risk (0-1) (46%), intermediate risk (2-3) (41%) og high-risk  $\geq 4$  (12%) med en risiko for CNS relaps på henholdsvis 0,6; 3,4 og 10,2 %.

Kansara <sup>(85)</sup> publicerede et registerstudie fra BCCA på en let udvidet kohorte i forhold til Schmitz N et al. med 1732 patienter. For hele kohorten ses en risiko for CNS relaps på 5,3 %, med samme risikoforøgelse over risikogrupperne som ovenfor beskrevet. Andelen af patienter i højrisikogruppen var dog højere, ca. 20%. På tværs af risikogrupper beskrives relaps i hjerneparenchym hyppigere end leptomeningealt relaps, og ca. 30-40% udvikler konkomitant systemisk relaps.

Et stort dansk registerstudie inkluderende 1532 patienter <sup>(86)</sup> konfirmeres CNS-IPI som et værdifuldt værktøj til at udvælge højrisikopatienter, som i dette materiale udgør ca 20 %. CNS-IPI findes også anvendeligt til ældre patienter > 70 år. Med anvendelse af CNS-IPI  $\geq 4$ , uden selvstændig vurdering af ekstranodal involvering som risikoparameter risikerer man imidlertid overbehandling. I studiet fandt man en overbevisende sammenhæng med antallet af ekstranodale sites og risikoen for CNS relaps, særligt ved involvering af > 2 sites. Tidligere anatomiske områder

som knoglemarv og kraniofacial involvering blev ikke fundet at være associeret til CNS relaps. Man kunne i studiet ikke påvise effekt af CNS profylakse (Hd MTX +/- it MTX).

Et retrospektivt registerstudie <sup>(87)</sup> af 678 kvinder som gennemgik PET/CT primærstaging. Man fandt 27 tilfælde af uterin (n=14), ovariel (n=10) eller både og (n=3) involvering. Ud af i alt 17 kvinder med involvering af uterus oplevede 7 CNS relaps (41%) mens ingen af de som havde ovarieinvolvering fik CNS relaps. Man konkluderer at involvering af uterus udgør en selvstændig risikofaktor for CNS relaps. Et nordisk studie har ved tidlig inklusion af HD-MTX fundet en lav CNS recidiv rate på 2%, trods en høj-risiko population <sup>(88)</sup>. Zucca E <sup>(89)</sup> publicerede et retrospektivt registerstudie af 373 patienter med primært testislymfom. Ekstranodalt relaps sås hos 140 patienter, heraf 56 CNS recidiver (15%) helt op til 10 år efter primærbehandling med CHOP. Man anbefaler CNS profylakse og bestråling af kontralaterale testis.

### Anbefaling 13: CAR-T celle behandling (Styrke B)

CAR T- celle behandling ser ud at være effektiv behandling for patienter, der er refraktære for 2. eller senere linje behandling eller har recidiv efter autolog ASCT [B]

Da behandlingen kan medføre alvorlige bivirkninger, anbefales nøje udvælgelse af patienter til CAR-T- celle behandling, i lighed med visitation til allogen stamcelletransplantation. [C]

#### Introduktion

Baggrund: CAR-T celle behandling er nyt behandlingsprincip, hvor man udnytter patientens eget immunforsvar til behandling af kræft. Efter opsamling af patientens egne immunceller, T-lymfeceller, bliver cellerne genmodificeret ved hjælp af en retrovirus eller lentivirus således, at T-lymfecellerne udtrykker antistoffer mod kræften på deres overflade. Celleproduktet opformeres og kvalitetssikres og herefter tilbageføres til patienten. De genmodificerede T-lymfeceller kan nu genkende tumorceller, angriber dem og aktiverer patientens eget immunforsvar mod kræften.

De første to produkter med CAR T-celle behandling, Yescarta, (Gilead) og Kymriah (Novartis) er godkendt til behandling af recidiverende/refraktært DLBCL hos voksne af FDA og EMA.

#### Litteratur og evidensgennemgang

FDA har godkendt Yescarta på basis af ZUMA-1 studiet <sup>(90)</sup>, et phase II studie, hvor man inkluderede 111 patienter med recidiv af eller refraktært non-Hodgkin lymfekræft af typen diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL). Patienter skulle tidligere have modtaget mindst to linjer kemoimmunoterapi og svigt af den sidste behandling eller have recidiv indenfor 12 mdr. efter autolog stamcelletransplantation.

ZUMA-1 studiet <sup>(90)</sup> viser overall respons rate på 84% og komplet remission rate på 54 %, at 42 % af patienterne fortsat havde respons efter 15,4 mdr median follow-up samt at 52 % af patienterne var i live efter 18 mdr. Median DOR for hele kohorten var 11,2 mdr, for patienter, der har opnået CR, var median DOR endnu ikke opnået.

Kymriah blev godkendt på basis af Juliet studie, <sup>(91)</sup> som viser er ORR på 52%, CR rate på 40 %. Median FU er 13, 9 mdr.

Der er ingen etableret standardbehandling for denne patientkategori, som har meget dystre prognose med traditionel kemo-immunoterapi. Der findes ingen direkte sammenligning mellem CAR-T celle behandling og traditionel immunkemoterapi, men SCHOLAR-1 studiet <sup>(46)</sup>, hvor man har lavet en opgørelse over behandlingsresultater for samme patientkohorte baseret på pooled data fra to fase III kliniske studier og to registre. Man fandt en overall respons rate på traditionel immunkemoterapi på 26 %, komplet remission rate på 7 % og median overlevelse på 6,3 mdr, samt at 20 % af patienterne var i live efter 2 år.

De fleste patienter oplever bivirkninger til behandlingen. Nogle af bivirkningerne er kendte fra andre kræftbehandlinger, som fx knoglemarvssuppression og risiko for infektioner. Der er observeret to specifikke bivirkninger, cytokine release syndrom (CIRS), samt neurologiske bivirkninger i forbindelse med behandlingen. Bivirkningerne har hos 13% af patienterne været alvorlige, grad 3-4, og nogle har krævet behandling på intensiv afdeling. Neurologiske bivirkninger sås hos 28% af patienterne som havde alvorlige, dvs. grad 3-4, neurologiske bivirkninger. Bivirkningerne behandles ofte med IL-6 antagonist – tocilizumab og binyrebarkhormon. Bivirkningerne er reversible og de fleste patienter, som opnår respons på behandling, bliver raske og arbejdsdygtige igen <sup>(92)</sup>.

#### Anbefaling 14: Allogen transplantation (Styrke B)

Yngre patienter (alder < 45) som udvikler kemosensitivt recidiv mindst 12 måneder efter autolog KMT eller patienter med recidiv hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp. autolog transplantation.	Henvielse til Standard Allogen KMT hos patienter med god performance score, respons på forudgående kemoterapi, og begrænset comorbiditet. [B]
Pt <70 år som udvikler kemosensitiv recidiv efter ASCT eller hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp ASCT.	Henvielse til Mini Allogen KMT ved lav CIBMTR's prognostiske index samt respons på forudgående kemoterapi. Ved PR bør man forud for henvielse diskutere videre forløb med den transplanterende afdeling. [B]

Patienter som udvikler recidiv efter autolog KMT har en dårlig prognose med en median overlevelse på mindre end 1 år. Flere studier bekræfter at patienter med initial

remissionsvarighed < 12 mdr har signifikant øget recidiv risiko efter allo gen transplantation. Donor forhold, konditionering, performance score og sygdomsstatus er af betydning overlevelse og den videre sygdomskontrol.

### Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger flere publikationer, som beskriver mini allo gen transplantation specifikt for DLBCL med varierende antal inkluderede pt. og en effekt (OS) på 36-95%, hvor kemosensitivitet i sidstnævnte var inklusionskriterie. Netop dette er ofte svært at opnå efter 2. relaps. Van Kampen publicerede i 2011 EBMT resultater fra 101 patienter med DLBCL, i CIBMTR's database er identificeret 503 patienter, som er behandlet med allo HCT efter relaps/primær refraktær af DLBCL efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Prognostiske faktorer på relapstidspunktet er gennemgået og en prognostisk model for outcome er udviklet (CIBMTR prognostisk score) indeholdende Karnofsky performance status, kemosensitivitet, interval hhv 43, 39, 19, 11%. Dette prognostiske index kan identificere en gruppe med stor chance for langtids overlevelse (93)

### Anbefaling 15: behandling af DLBCL patienter med inkompetent immunsystem (Styrke B)

Behandling af HIV-lymfomer er en derfor en specialistopgave, der kræver erfaring med denne patientgruppe og et tæt samarbejde med infektionsmedicinere. [D]

HIV-positive DLBCL patienter har en række specielle problemstillinger omkring optimalt behandlingsvalg og HIV-profylakse. Ofte er der en række interaktioner med HIV-behandlingen, som kræver intensivt kendskab til disse og der kan være behov for profylaktisk antibiotika. Det samme gælder for posttransplantations-relaterede lymfomer (PTLD) som kan opstå efter allo gen stamcelletransplantation eller organtransplantationer. Der henvises til gældende retningslinje på området.

### Litteratur og evidensgennemgang

Der findes flere retrospektive og enkelte prospektive opgørelser som samstemmende anbefaler at HIV+ patienter skal behandles med samme regimer og principper som HIV-negative. Imidlertid er der også faldgrupper med øget komplikationsrate, hvorfor behandlingen primært bør foregå i tæt samarbejde med infektionsmedicins afdeling <sup>(94)</sup>.

### Anbefaling 16: Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B)

Det anbefales at konsoliderende strålebehandling overvejes til patienter med lokaliseret sygdom, Bulk sygdom, visse ekstranodale lokalisationer, i forbindelse med HDT forløb samt hos ældre, hvor anvendelsen af strålebehandling kan medføre en ønsket reduktion af den cytotoxiske behandling. [B]

## Introduktion, Litteratur og evidensgennemgang

Strålebehandling gives som udgangspunkt som beskrevet i Guidelines fra The International Lymphoma Radiation Oncology Group <sup>(95-96)</sup>

*Stadium I-II:* En kombinationsbehandling med kemoterapi og stråleterapi kan overvejes når reduktion af systemisk behandling ønskes. Hos patienter som behandles med mere omfattende kemoterapi kan strålebehandling undlades, hvis der ikke er tale om bulky- eller ekstra-nodal sygdom.

*Patienter med avanceret sygdom (stadium III-IV):* Omend studier har vist høj chance for sygdomsfri overlevelse, er det usikkert om strålebehandling af lokaliserede PET positive restforandringer efter R-kemoterapi giver overlevelsesegevinst <sup>(97)</sup>. Det anbefales, at man hos yngre patienter (<65år) forsøger at afklare, om der er tale om vitalt tumorvæv ved at foretage biopsi og i tilfælde af vitalt tumorvæv overvejes HDT-forløb, alternativt kan overvågning med gentagen PET/CT gøres indtil sikker afklaring af remissionen.

*Bulky- og non-nodal sygdom:* Der foreligger få data med hensyn til værdien af radioterapi i tillæg til kemoterapi ved initial bulk sygdom og ved initial extranodal sygdom. I Tyskland er der tradition for at give RT mod initial bulk samt mod initial extranodal sygdom og denne behandlingsmodalitet indgår da også i de randomiserede studier fra DSHNHL (Pfreundschuh).

Efter de præliminære resultater fra randomiseret fase III studie (Unfolder) må strålebehandling derfor overvejes:

- Mod initial bulky sygdom hos patienter med avanceret (stadium III-IV). Hvis der ved endt kemoterapi er opnået både strukturel og metabolisk CR, må indikationen dog overvejes nøje.
- Hos pt. med avanceret (stadium III-IV) non-nodal sygdom:

*Særligt hos patienter med ekstra-nodal sygdom:* Strålebehandling indgår hyppigt som en del af behandlingen ved ekstra-nodale diffust storcellede lymfomer enten som led i konsolidering efter systemisk behandling, som led i salvage behandling eller som pallierende behandling. Det vide spektrum af præsentationer med involvering af hvilket som helst organ betyder at der foreligger sparsom evidens for den optimale behandling i en given situation.

*Ældre:* Strålebehandling gives efter samme retningslinier som hos yngre. Strålebehandlingen kan have en mere fremtrædende plads hos ældre, som tåler kemoterapi dårligt og kan endda i særlige situationer, ved lokaliseret sygdom, gives som monoterapi, hvis patienten ikke findes at være kandidat til kemoterapi <sup>(95)</sup>.

*Strålebehandling i forbindelse med HSCT:* Patienter, der er kandidater til Højdosise behandling kan drage fordel af bestråling enten før eller umiddelbart efter HDT til steder med lokalt recidiv eller residual sygdom. Hvis behandlingen gives efter HDT er der ingen data for hvornår det optimale tidspunkt for RT er, men praksis er at give RT hurtigst muligt efter at patienten er ovre de akutte bivirkninger af HDT, helst inden 6-8 uger efter stamcelle infusionen <sup>(96)</sup>.

*Særlige Topografiske lokalisationer:*

*Primært mediastinalt B-celle lymfom:* Som anført under anbefaling 10 er betydningen af



strålebehandlingen ved PMBCL uafklaret. Behandlingen planlægges fuldstændig efter sammen principper som CS I-II lymfom i øvrigt. Planlægning i dyb indspiration må overvejes.

CNS Lymfom: Der henvises til Dansk Lymfomgruppes retningslinje for primære CNS lymfomer [Link](#)

Testes Lymfom: Afsluttes med strålebehandling mod skrotum. Ved testikulær DLBCL er risikoen for sygdom i kontralaterale testis 42 % efter 15 år hos patienter som ikke fik profylaktisk strålebehandling <sup>(89)</sup> og strålebehandlingen er vist at være forbundet med bedre OS <sup>(97)</sup>.

*DLBCL, Leg type:* Ved lokaliseret sygdom gives strålebehandling til det involverede område efter kemoterapi (R-CHOP) <sup>(81)</sup>. Patienten skal således vurderes af onkolog før evt. kemoterapi mhp. planlægning af strålebehandling. I nogle tilfælde, specielt hos ældre, kan med fordel behandles med lokaliserede strålefelte, også ved recidiv.

*Medullært Tværsnit, Nydiagnosticeret patient:* Patienter som er under mistanke for medullær kompression eller rodtryk på baggrund af lymfom starter omgående tablet prednisolon 150 mg x 1 (evt. solumedrol 120 mg i.v). Der gennemføres akut stadieinddeling (PET/CT).

Knoglemarvsundersøgelse kan vente til hverdag, også selv om behandling starter inden. Der udføres akut MR-scanning af hele spinalkanalen til identifikation af niveau for medullær kompression/rodtryk. Undersøgelsen skal identificere såvel øvre som nedre grænse for den medullære påvirkning med henblik på definition af target for den senere strålebehandling. Hos patienter uden histologisk verificeret malign sygdom tages omgående biopsi, ligesom evt. neurokirurgisk intervention skal afklares. Der søges at få omgående histologisk bekræftelse. Ved verifikation af diffust storcellet B-celle lymfom startes kemoterapi (se primær behandlings tabel) <sup>(98)</sup>. Ved progredierende neurologiske symptomer skiftes behandling, såfremt neurokirurgisk intervention ikke er mulig henvises til akut strålebehandling.

### Anbefaling 17: Understøttende behandling af DLBCL patienter (Styrke B-D)

Forbehandling	Ældre patienter (>60 år) og yngre med initial stor tumorbyrde kan have gavn af forbehandling med Prednisolon 100 mg p.o. dag i 5-7 dage. Der er ikke indikation for tillæg af Vinkristin. [C].
Antibiotisk profylakse:	Pneumocystis Jerovici Pneumoni (PJP) profylakse: Ved anvendelse af CHOP som 14-dages regime anbefales sulfotrim profylakse [C].
G-CSF	I alle R-CHO(E)P14-regimer, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer er det nødvendigt at give G-CSF, som anbefales på dag 4 (depot). Hos ældre (>65) bør G-CSF overvejes uanset behl. Regime [B].
Herpes Zoster profylakse	Anvendelse af aciclovir profylakse anbefales ikke generelt, men er ofte anvendt i regimer hos 60+ årige, hvorfor det anbefales primært til ældre pt [D]

### Litteratur og evidensgennemgang

Den såkaldte forbehandling med vinkristin og prednison blev anbefalet af DSHNHL til ældre idet man havde observeret en bedring i performancestatus efter iværksættelsen frem til 1. kemoterapi. Imidlertid har der i rituximab æraen ikke være belæg for at vinkristin forbehandling har en signifikant effekt.

Antibiotisk profylakse: PJP ses oftere i 14 dages regimer og anbefales derfor til alle varianter af regimerne CHOP og CHOEP<sup>(99,100)</sup>.

G-CSF er ligeledes obligat ved 14-dages regimerne, men kan med fordel anvendes hos ældre i 21 dages regimerne som primær profylakse<sup>(101)</sup>, samt som sekundær profylakse når der er fare for potentielt livstruende infektioner, eller brugen kan opretholde kadence og dosis for det planlagte regime.

Herpes Zoster ses hyppigere blandt patienter som behandles med kemoterapi, alene diagnoser medfører en HR på 2,35, som øges til 4 i behandlingsfasen<sup>(102)</sup>. Et mindre retrospektivt studie af Vázquez fandt at lymfocytopeni (P = .038), performance (P = .030), stadium (P = .034), autolog stamcelletransplantation (P = .019), multiple cyklus kemoterapi (P = .035) og fludarabinbehandling (P = .002) medførte øget risiko for at udvikle HZ. Dem, der fik intensive regimer, havde en HR på 2,9 for at udvikle HZ under behandlingen<sup>(103)</sup>.

### Anbefaling 18: Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke B)

Interimscanning	Såfremt der anvendes interimscanning anbefales at det foretages der anvendes PET/CT. [C]
Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT (3)6 til 8 uger efter afslutning af kemoterapi cyklus, eller 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling. [B]
Opfølgning for patienter med IPI 0-1 som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første år, herefter hver 6. måned i 2 år, uden rutinemæssig anvendelse af billeddiagnostik. [C]
Opfølgning for patienter med IPI >= 2 som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 4 år. CT-scanning anvendes 6, 12 og 24 måneder efter endt behandling [C]
For patienter, hvor responseevaluering (eotPET/CT) ikke viser CR	Der tilrådes, at patienten diskuteres ved MDT-konference. Ved resterende lokaliseret sygdom må overvejes supplerende strålebehandling, og ny PET/CT-scanning efter 2-3 måneder. [C]

### Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger beskeden dokumentation for hvor hyppigt der skal udføres klinisk og billeddiagnostisk kontrol efter afsluttet primærbehandling. Et dansk-svensk studie viser at patienter med IPI = 0-1, som opnår CR på 1. linjebehandlingen har 4% risiko for progression de første 2 år, herefter falder recidivraten. For patienter IPI 2-5 udvikler 18% progression de første 2 år. Plateau opnås i denne gruppe først efter 4-5 år. <sup>(104)</sup>

For patienter i PR vil der være store individuelle variationer afhængigt af den kliniske problemstilling og hvilke behandlingsmuligheder der vil være tilgængelige hos den enkelte patient. Det vil ofte indebære hyppig klinisk opfølgning og parakliniske undersøgelser (herunder bl.a. CT- eller PET/ CT-skanninger, knoglemarvsmarvsundersøgelser). En standardopfølgning kan således ikke defineres mere præcist, hverken kvalitativt eller kvantitativt. Den intensiverede opfølgning fortsætter, indtil der er opnået CR eller stabil PR. Sidstnævnte vil oftest være afklaret i løbet af de første 6 måneder efter afsluttet behandling.

## 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. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, Sehn LH, Barrington S, Hansen JW, Smith D, Rady K, Mylam KJ, Larsen TS, Holmberg S, Juul MB, Cordua S, Clausen MR, Jensen KB, Johnsen HE, Seymour JF, Connors JM, de Nully Brown P, Bøgsted M, Cheah CY. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:195-203. PMID: 28237865
3. Hedström G, Hagberg O, Jerkeman M, Enblad G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma - a population-based study. *Acta Oncol*. 2015 Jun;54(6):916-23.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. PMID= 25113753
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, Gill DS, Walewski J, Pettengell R, Jaeger U, Zinzani PL, Shpilberg O, Kvaloy S, de Nully Brown P, Stahel R, Milpied N, López-Guillermo A, Poeschel V, Grass S, Loeffler M, Murawski N. 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):1013-22.
6. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, Rimsza LM, Fisher RI, Miller TP; Southwest Oncology Group. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2258-63
7. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, Gressin R, Cornillon J, Banos A, Le Du K, Benchalal M, Moles MP, Le Gouill S, Fleury J, Godmer P, Maisonneuve H, Deconinck E, Houot R, Laribi K, Marolleau JP, Tournilhac O, Branger B, Devillers A, Vuillez JP, Fest T, Colombat P, Costes V, Szablewski V, Béné MC, Delwail V; LYSA Group. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):174-181.
8. V. Pöschel, G. Held, M. Ziepert, M. Witzens-Harig, H. Holte, L. Thurner, P. Borchmann, A. Viardot, M. Sökler, U. Keller, C. Schmidt, L. Trümper, R. Mahlberg, R. Marks, H.-G. Höffkes, B. Metzner, J. Dierlamm, N. Frickhofen, M. Hänel, J. Hoffmann, M. Kneba, F. Merli, A. Tucci, P. de Nully Brown, M. Federico, E. Lengfelder, A. di Rocco, R. Trappe, A. Rosenwald, C. Berdel, M. Maisenhölder, O. Shpilberg, J. Aman, K. Christophyllakis, F. Hartmann, N. Murawski, S. Stilgenbauer, N. Schmitz, B. Altmann, M. Löffler, M. Pfreundschuh. Abbreviation of chemotherapy patients with diffuse large B-cell Lymphoma with favorable prognosis. (*Nejm*, submitted 2019)
9. 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: 1817–26.

10. 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 May;14(6):525-33.
11. Vidal L, Shpilberg O, Gurion R et al. CHOP-like-14 compared to CHOP-like-21 for patients with aggressive lymphoma – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncologica* 2015.
12. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-16.
13. Duhren U et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A multicenter Randomized Phase III Trial, *J Clin Oncol* 2018; 10;2024-2034
14. Lugtenburg et al: Randomized phase III study on the effect of early intensification of rituximab in combination with 2-weekly CHOP chemotherapy followed by rituximab or no maintenance in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from a HOVON-Nordic Lymphoma Group study. *J Clin Oncol* 2016 (34) 15 suppl, abstract 7504
15. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rübke C, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):626-33. PMID: 14982884
16. Schmitz N, Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (Mega-CHOEP) with rituximab for young high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomized, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1), *The Lancet Oncology*, 2012, 13: 1250-1259
17. Gang AO. Cell of origin predicts outcome to treatment with etoposide-containing chemotherapy in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma, *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2039-46, Gang AO. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol* 2012; 23: 147-53)
18. Melén CM, Enblad G, Sonnev K, Junlén HR, Smedby KE, Jerkeman M, Wahlin BE. Chemotherapeutic intensity and survival differences in young patients with diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol.* 2016 Nov;175(4):614-622. PMID: 27790699
19. Recher C. Intensified chemotherapy with ACVBP plus Rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858-67.
20. Wilson WH. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26:2717-2724, Wilson WH. A cancer Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. 2012; 97: 758-65.
21. Wyndham H, Wilson, Jung sin-Ho, Brandelyn Nicole Pitcher, Eric D Hsi, Jonathan Friedberg, Bruce Cheson, Nancy L Bartlett, Scott Smith, Nina Wagner Johnston, Brad S Kahl, Louis M. Staudt, Kristie

- Blum, Jeremy Abramson, Oliver W Press, Richard I. Fisher, Kristy L. Richards, Heiko Schoder, Julie E Chang, Andrew D. Zelenetz, and John P. Leonard. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303 *Blood* 2016 128:469;
22. Miller TP et al. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-26
  23. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Fermé C, Tilly H. 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 Sep 23;116(12):2040-5. PMID: 20548096
  24. Wästerlid T, Biccler JL, Brown PN, Bøgsted M, Enblad G, Mészáros Jørgensen J, Christensen JH, Wahlin BE, Smedby KE, El-Galaly TC, Jerkeman M. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1882-1883.
  25. Morrison VA et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position paper. *Ann Oncol*. 2015 Jun;26(6):1058-68
  26. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol* 2018;29:544-62.
  27. Dinmohamed AG et al. Treatment and relative survival in very elderly patients with DLBCL in The Netherlands: a population-based study, 1989 to 2015. *Blood Adv* 2017;1:1839-41.
  28. Juul MB et al. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: A Danish population-based cohort study. *Eur J Cancer* 2018;99:86-96
  29. Gobba S, Moccia AA. Outcome of patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with "standard" immunochemotherapy: A large retrospective study from 4 institutions. *Hematological Oncology*. 2018;36:84-92
  30. Peyrade F et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2011;5:460-468.
  31. Storti S, Spina M, Pesce EA, et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (>70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2018;103:1345-50.
  32. Laribi K, Deniz N, Bolle D, et al. R-CVP regimen is active in frail elderly patients aged 80 or over with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95:1705-14.
  33. Philip, T et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemo-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*; 333: 1540-1545, 1995.
  34. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, Trougouboff P, Boudova L, Ysebaert L, Soulier J, Chevalier C, Bron D, Schmitz N, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C. The germinal center/activated B-cell

- subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011;29:4079-87.
35. Crump M et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3490-6
  36. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MH, Verdonck LF, Wijermans PW, van Imhoff GW, Lugtenburg PJ, Huijgens PC. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008;111:537-43.
  37. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshna KM, Kuliczowski K, Kim W, Hong X, Goerloeve JS, Davies A, Barrigón MDC, Ogura M, Leppä S, Fennessy M, Liao Q, van der Holt B, Lisby S, Hagenbeek A. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):544-551.
  38. Gilles Andre Salles, Wojciech Jurczak, David J. Andorsky, , Donald P. Quick,, Jack W. Singer, Simran Bedi Singh, Lixia Wang,, Anton Egorov, Christine Gabarroca, and Ruth Pettengell, Results of a Phase 3 Randomised Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Relapsed Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Not Eligible for Stem Cell Transplantation *Blood* 2018 132:4189
  39. Thieblemont C et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4079-87.
  40. Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, Artz A, Bredeson CN, Cooke KR, Ho VT, Lazarus HM, Olsson R, Saber W, McCarthy P, Pasquini MC. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jun;21(6):1046-1053. PMID: 25687795
  41. Dhanapal V, Gunasekara M, Lianwea C, Marcus R, De Lord C, Bowcock S, Devereux S, Patten P, Yallop D, Wrench D, Fields P, Kassam S. Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab; a retrospective, multicentre study. *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep;58(9):1-9.
  42. Hong JY, Yoon DH, Suh C, Kim WS, Kim SJ, Jo JC, Kim JS, Lee WS, Oh SY, Park Y, Kim SY, Lee MH, Lee HS, Do YR.
  43. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2018 Aug;97(8):1437-1443.
  44. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbachevsky I, Singer JW. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):696-706.
  45. Czuczman MS, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, Gascoyne RD, Slack GW, Brousset P, Eberhard DA, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Salles G, Witzig TE, Zinzani PL, Wright GW,

- Staudt LM, Yang Y, Williams PM, Lih CJ, Russo J, Thakurta A, Hagner P, Fustier P, Song D, Lewis ID. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 1;23(15):4127-4137
46. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, Go WY, Gisselbrecht C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. PMID: 28774879
47. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, Hsu JJ, Ackerman AM, 7Dal Cin P, Ferry JA, Harris NL, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Abramson JS, Hochberg EP, Lee H, Lee AI, Toomey CE, Sohani AR. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J SurgPathol.* 2010 Mar;34(3):327-40. PMID:20118770
48. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, Shah KA, Whyman JD, Lansigan F, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Lee LX, Barta SK, Melinamani S, Karmali R, Adeimy C, Smith S, Dalal N, Nabhan C, Peace D, Vose J, Evens AM, Shah N, Fenske TS, Zelenetz AD, Landsburg DJ, Howlett C, Mato A, Jaglal M, Chavez JC, Tsai JP, Reddy N, Li S, Handler C, Flowers CR, Cohen JB, Blum KA, Song K, Sun HL, Press O, Cassaday R, Jaso J, Medeiros LJ, Sohani AR, Abramson JS. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014 Oct 9;124(15):2354-61. PMID: 25161267.
49. Petrich AM, Nabhan C, Smith SM. MYC-associated and double-hit lymphomas: a review of pathobiology, prognosis, and therapeutic approaches. *Cancer.* 2014 Dec 15;120(24):3884-95. doi: 10.1002/cncr.28899. Epub 2014 Jul 24. Review. PubMed PMID: 25060588.
50. Schiefer AI, Kornauth C, Simonitsch-Klupp I, Skrabs C, Masel EK, Streubel B, Vanura K, Walter K, Migschitz B, Stoiber D, Sexl V, Raderer M, Chott A, da Silva MG, Cabecadas J, Müllauer L, Jäger U, Porpaczy E. Impact of Single or Combined Genomic Alterations of TP53, MYC, and BCL2 on Survival of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(52):e2388. PMID: 26717387;
51. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, Ahmed M, Rodriguez MA, Hagemeister FB, Fowler N, Wang M, Fanale MA, Nastoupil L, Samaniego F, Lee HJ, Dabaja BS, Pinnix CC, Medeiros LJ, Nieto Y, Khouri I, Kwak LW, Turturro F, Romaguera JE, Fayad LE, Westin JR. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014 Sep;166(6):891-901. PMID: 24943107.
52. Pedersen MØ, Gang AO, Poulsen TS, Knudsen H, Lauritzen AF, Nielsen SL, Gang UO, Nørgaard P. Double-hit BCL2/MYC translocations in a consecutive cohort of patients with large B-cell lymphoma - a single centre's experience. *Eur J Haematol.* 2012 Jul;89(1):63-71. PMID: 22510149.
53. Friedberg JW. Double hit diffuse large B-cell lymphomas: diagnostic and therapeutic challenges. *Chin Clin Oncol.* 2015 Mar;4(1):9. doi:10.3978/j.issn.2304-3865.2015.03.02. Review. PubMed PMID: 25841716.
54. Dunleavy K. Aggressive B cell Lymphoma: Optimal Therapy for MYC-positive, Double-Hit, and Triple-Hit DLBCL. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 Dec;16(12):58. doi: 10.1007/s11864-015-0374-0. PubMed PMID: 26634708.



55. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, Salles G, Parrens M, Belhadj K, Fabiani B, Recher C, Petrella T, Ketterer N, Peyrade F, Haioun C, Nagel I, Siebert R, Jardin F, Leroy K, Jais JP, Tilly H, Molina TJ, Gaulard P. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 2015 Nov 26;126(22):2466-74. doi: 10.1182/blood-2015-05-647602. Epub 2015 Sep 15. PubMed PMID: 26373676.
56. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, Nielsen O, Gadeberg OV, Mourits-Andersen T, Frederiksen M, Pedersen LM, Møller MB. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3460-7. PMID: 22665537.
57. Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, Cook JR, Couban S, Leonard JP, Kahl B, Marcellus D, Shea TC, Winter JN, Li H, Rimsza LM, Friedberg JW, Smith SM. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *Br J Haematol*. 2016 Sep;174(5):686-91.
58. Kühnl A, Cunningham D, Counsell N, Hawkes EA, Qian W, Smith P, Chadwick N, Lawrie A, Mouncey P, Jack A, Pocock C, Ardesna KM, Radford J, McMillan A, Davies J, Turner D, Kruger A, Johnson PW, Gambell J, Rosenwald A, Ott G, Horn H, Ziepert M, Pfreundschuh M, Linch D. Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1540-1546. doi: 10.1093/annonc/mdx128. PubMed PMID:28398499; PubMed Central PMCID: PMC5815562. MID: 27072903; PubMed Central PMCID: PMC5125530.
59. Cohen JB, Geyer SM, Lozanski G, Zhao W, Heerema NA, Hall NC, Nagar VA, Hemminger JA, Jones JA, Porcu P, Christian BA, Baiocchi RA, Maddocks KJ, Flynn JM, Devine SM, Blum KA. Complete response to induction therapy in patients with Myc-positive and double-hit non-Hodgkin lymphoma is associated with prolonged progression-free survival. *Cancer*. 2014 Jun 1;120(11):1677-85. doi:10.1002/cncr.28642. Epub 2014 Feb 27. PubMed PMID: 24578014; PubMed Central PMCID: PMC4291121
60. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, Mato AR, Hill BT, Li S, Medeiros LJ, Torka P, Hernandez-Ilizaliturri F, Reddy NM, Singavi A, Fenske TS, Chavez JC, Kaplan JB, Behdad A, Petrich AM, Bast MA, Vose JM, Olszewski AJ, Costa C, Lansigan F, Gerson JN, Barta SK, Calzada O, Cohen JB, Lue JK, Amengual JE, Rivera X, Persky DO, Peace DJ, Nathan S, Cassaday RD. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 10;35(20):2260-2267. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2157. Epub 2017 May 5. PubMed PMID: 28475457.
61. Sun H, Savage KJ, Karsan A, Slack GW, Gascoyne RD, Toze CL, Sehn LH, AbouMourad Y, Barnett MJ, Broady RC, Connors JM, Forrest DL, Gerrie AS, Hogge DE, Narayanan S, Nevill TJ, Nantel SH, Power MM, Sutherland HJ, Villa D, Shepherd JD, Song KW. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Jun;15(6):341-8. doi: 10.1016/j.clml.2014.12.015. Epub 2015 Jan 3. PubMed PMID: 25656914.

62. Dieter Hoelzer, Jan Walewski, Hartmut Döhner, Andreas Viardot, Wolfgang Hiddemann, Karsten Spiekermann, Hubert Serve, Ulrich Dührsen, Andreas Hüttmann, Eckhard Thiel, Jolanta Dengler, Michael Kneba, Markus Schaich, Ingo G. H. Schmidt-Wolf, Joachim Beck, Bernd Hertenstein, Albrecht Reichle, Katarzyna Domanska-Czyz, Rainer Fietkau, Heinz-August Horst, Harald Rieder, Stefan Schwartz, Thomas Burmeister, and Nicola G for the German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *BLOOD*, 18 DECEMBER 2014 x VOLUME 124, NUMBER 26 3870-3879
63. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, Nasta SD, Feldman T, Rago A, Walsh KM, Weber S, Goy A, Mato A. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015 Aug;170(4):504-14. doi: 10.1111/bjh.13463. Epub 2015 Apr 24. Review. PubMed PMID: 2590789
64. Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, Cook JR, Couban S, Leonard JP, Kahl B, Marcellus D, Shea TC, Winter JN, Li H, Rimsza LM, Friedberg JW, Smith SM. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *Br J Haematol*. 2016 Sep;174(5):686-91. doi: 10.1111/bjh.14100. Epub 2016 Apr 13. PubMed PMID: 27072903; PubMed Central PMCID: PMC5125530.
65. Chen AI, Leonard JT, Okada CY, Gay ND, Chansky K, Fan G, Dunlap JB, Raess PW, Brazier RM, Stentz A, Maziarz RT. Outcomes of DA-EPOCH-R induction plus autologous transplant consolidation for double hit lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug;59(8):1884-1889. doi: 10.1080/10428194.2017.1406085. Epub 2017 Dec 3. PubMed PMID: 29199519
66. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005;112(24):3754–3762.
67. Luminari S, Montanini a., Caballero D, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol*. 2009;21(7):1492–1499.
68. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–2879.
69. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3159–3165.
70. Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: A review of potential difficulties. *Clin Cancer Res*. 2013.
71. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010.
72. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. *Blood* vol 114(22) 2009:abstract 428.
73. Prusila REI, Peroja P, Jantunen E, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuittinen O. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: Replacing doxorubicin with either epirubicin or etoposide (VP-16).

- Hematol Oncol. 2018 Dec 27. doi: 10.1002/hon.2572. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 30589950
74. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria a, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(10):2174–2180.
  75. Rieger M et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011;22:664-70.
  76. Melani C, Advani R, Roschewski M, et al. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. *Haematologica* 2018;103:1337-44.
  77. Giulino-Roth L et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747.
  78. Melpignano A et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *British Journal of Haematology* 2018;180:534-44.
  79. Grange F, Joly P, Barbe C, et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol* 2014; 150:535.
  80. Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 15;87(4):719-25
  81. Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:32.
  82. Ghose A et al. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* . 2014; 91:292–303.
  83. Boehme V et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):3896-902
  84. Schmitz N et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3150-6.
  85. Kansara R et al. Site of central nervous system (CNS) relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by the CNS-IPI risk model. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):508-510.
  86. El-Galaly TC et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:195-203.
  87. El-Galaly TC et al. Uterine, but not ovarian, female reproductive organ involvement at presentation by diffuse large B-cell lymphoma is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement. *Br J Haematol*. 2016 Dec;175(5):876-883
  88. DOSE-DENSE CHEMOIMMUNOTHERAPY AND CNS PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HIGH-RISK DLBCL: A COMPARISON OF NORDIC CRY-04 AND CHIC STUDIES. S. Leppä, J. Joergensen, P. de Nully Brown, U. Fagerli, T.S. Larsen, R. Janes, S. Mannisto, L. Munksgaard, M.

- Maisenhölder, K. Vasala, P. Meyer, M. Jerkeman, M. Björkhol,, Ø. Fluge, S. Jyrkkiö, L.M. Pedersen, M. Eriksson, H. Holte. *Hem. Oncol.* Volume35, IssueS2 Supplement: p199-200
89. Zucca E et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):20-7.
  90. Frederick L. Locke, Sattva S. Neelapu, N.L. Bartlett et al: Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther.* 2017 Jan 4;25(1):285-295
  91. S.S. Neelapu, F.L. Locke, N.L. Bartlett et al: Axicabtagene Ciloleucele CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Dec 28;377(26):2531-2544
  92. Sattva S. Neelapu, Sudhakar Tummala, Partow Kebriaei et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Jan;15(1):47-62
  93. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, Ayala E, Bacher U, Brammer JE, Cairo M, Chen A, Chen YB, Chhabra S, D'Souza A, Farooq U, Freytes C, Ganguly S, Hertzberg M, Inwards D, Jaglowski S, Kharfan-Dabaja MA, Lazarus HM, Nathan S, Pawarode A, Perales MA, Reddy N, Seo S, Surenda A, Smith SM, Hamadani M. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* 2016 Jul;174(2):235-48.PMID: 26989808
  94. Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol.* 2018 Jul;101(1):119-126.
  95. Illidge T. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(1):49-58
  96. Yahalom J. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 May 1;92(1):11-31
  97. Gundrum JD. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 1;27(31):5227-32
  98. Fleury I, Amorim S, Mounier N, Coiffier B, Dupuis J, Tilly H, Mazari MA, Filliatre L, Brière J, Brice P, de Kerviler E, Thieblemont C. Management and prognosis of 66 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma presenting with initial spinal cord compression: a French retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma.* 2015 Jul;56(7):2025-31.
  99. Venhuizen AC, Hustinx WN, van Houte AJ, Veth G, van der Griend R. Three cases of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) during first-line treatment with rituximab in combination with CHOP-14 for aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2008 Mar;80(3):275-6.
  100. Kolstad A, Holte H, Fosså A, Lauritzsen GF, Gaustad P, Torfoss D. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in B-cell lymphoma patients treated with the rituximab-CHOEP-14 regimen. *Haematologica.* 2007 Jan;92(1):139-40
  101. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v248-51
  102. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K. Herpes zoster risk after 21 specific

- cancers: population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2017 Jun 6;116(12):1643-1651
103. Vázquez YG, Cabanillas F, Concepción JR, Díaz Miranda OL. Incidence and Risk Factors for Developing Herpes Zoster Among a Cohort of Patients Diagnosed With Lymphoma at a Community Cancer Center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Dec 19. pii: S2152-2650
104. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderth J, Mylam KJ, Molin D, Johnsen HE, Bøgsted M, Jerkeman M, El-Galaly TC. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. *Br J Haematol*. 2016 Apr;173(2):236-44. PMID: 26846879

## 5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet med repræsentanter fra alle hæmatologiske afdelinger i Danmark

### Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning på de enkelte anbefalinger på forskellige tidspunkter i efteråret 2018 med søgning i medline og embase

### Litteraturgennemgang

Gruppens medlemmer har gennemgået litteraturen og udvalgt de relevante publikationer.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet af gruppens medlemmer

### Høring og godkendelse

Retningslinjen har været forelagt gruppens medlemmer og deres arbejdssteder inden endelig godkendelse

### Forfattere

Peter de Nully Brown, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet (Formand)

Jakob Madsen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg.

Judit Jørgensen, Hæmatologisk afdeling, Aarhus

Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk afdeling, Odense

Per Boye Hansen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde

Anne Ortved Gang, Hæmatologisk afdeling, Herlev

Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet

Stephen Hamilton Dutoit, Patologisk afdeling, Århus