



Diffust storcellet B-celle lymfom

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

26. oktober 2021 (Dansk Lymfomgruppe)

Administrativ godkendelse

17. januar 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 26. oktober 2023

INDEKSERING

Dansk Lymfomgruppe, Lymfom, delforløb, intervention

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Anbefaling 1. Udredning og stadietinddeling og risikostratifikation (Styrke B)	4
Anbefaling 2. Primær behandling 18-80 år (Styrke A-B).....	6
Anbefaling 3. Primærbehandling, ældre (>80 år) (styrke B)	7
Anbefaling 4. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B-D).....	7
Anbefaling 5. Primærbehandling double/triple hit & high grade B-cellelymfom med c-myc og bcl-2 eller bcl-6 translokation. (Styrke B-D).....	8
Anbefaling 6. Risiko for sekundær CNS-involvering, CNS-undersøgelse ved diagnose, CNS-profylakse til risikopatienter og behandling af patienter med samtidig systemisk og CNS involvering (Styrke B-D).....	8
Anbefaling 7. Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens eller anden betydelig komorbiditet (styrke B-D)	11
Anbefaling 8. 2. Linje behandling, patienter med kemosenstivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig komorbiditet (Styrke A-C)	11
Anbefaling 9. 2. Linje behandling, andre patienter (Styrke B-D)	12
Anbefaling 10. 3.+ Linje behandling (Styrke A-D).....	12
Anbefaling 11. CAR-T celle behandling (Styrke B-D)	12
Anbefaling 12. Allogen transplantation (Styrke B)	13
Anbefaling 13. Understøttende behandling af DLBCL patienter (Styrke A-D).....	13
Anbefaling 14. Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B)	14
Anbefaling 15. Responsevurdering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke B-D).....	14
2. Introduktion	15
3. Grundlag	16
Anbefaling 1: Udredning og stadietinddeling (Styrke B)	16
Anbefaling 2. Primær behandling 18-80 år (Styrke A-B).....	18
Anbefaling 3. Primærbehandling, ældre 80+ (styrke A-B)	20
Anbefaling 4: Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B-D).....	22
Anbefaling 5: Primærbehandling double/triple hit & high-grade B-celle lymfom med c myc og bcl-2 eller bcl-6 translokation (styrke B-D)	23
Anbefaling 6: CNS profylakse, risiko pt. og behandling (styrke B-D)	25
Anbefaling 7: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens (styrke B).....	30
Anbefaling 8. 2. Linje behandling, patienter med kemosenstivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig komorbiditet (Styrke A-C)	31

Anbefaling 9: 2. Linje behandling, andre patienter (styrke B-D).....	32
Anbefaling 10: 3.+ Linje behandling (Styrke A-D).....	33
Anbefaling 11: CAR-T celle behandling (Styrke B).....	34
Anbefaling 12: Allogen transplantation (Styrke B).....	36
Anbefaling 13: Understøttende behandling af DLBCL patienter (Styrke B-D).....	36
Anbefaling 14. Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B).....	38
Anbefaling 15: Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke B-D)	40
4. Referencer	42
5. Metode	51
6. Monitorering	52
7. Bilag	53
8. Om denne kliniske retningslinje.....	55

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefaling 2	<p>Primær behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Den hidtidige opdeling i yngre og ældre er forladt til fordel for en mere kurativ eller palliativ behandlingsstrategi. -Behandling af stadie I & II er ændret, hvor PET/CT efter 3 serier afgør behandlingsslængde og evt tillæg af Strålebehandling
Anbefaling 3	<p>Primær behl af ældre.</p> <ul style="list-style-type: none"> -R-Mini-CHOP er nu ligestillet med R-CHOP
Anbefaling 4	<p>Primært mediastinalt B-celle lymfom:</p> <ul style="list-style-type: none"> -R-CHOP bør kun anvendes ved begrænset sygdom eller til ældre. -Strålebehandling anvendes primært ved EOT-PET+
Anbefaling 6	<p>CNS profylakse:</p> <ul style="list-style-type: none"> -CNS profylakse anvendes primært ved double hit lymfomer og involvering af nyrer eller testis.
Anbefaling 13	<p>Understøttende behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Alle pt som behandles med R-CHOP el lignende bør starte forebyggende D-vitamin og Calcium tablet behandling.
Anbefaling 14	<p>Strålebehandling:</p> <p>Anvendelse af Strålebehandling beror primært på PET aktivitet ved evaluering af behandlingen.</p>
Anbefaling 15	<p>Kontrolforløb</p> <ul style="list-style-type: none"> -Alle pt følges nu kun i 3 år efter endt behandling, uden rutinescanninger. -Relaps patienter følges i 5 år efter seneste recidiv.

1. anbefalinger (Quick guide)

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

Anbefaling 1. Udredning og stadietildeling 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, retikulyocytter, 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, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test,
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT scanning
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" (www.lymphoma.dk).

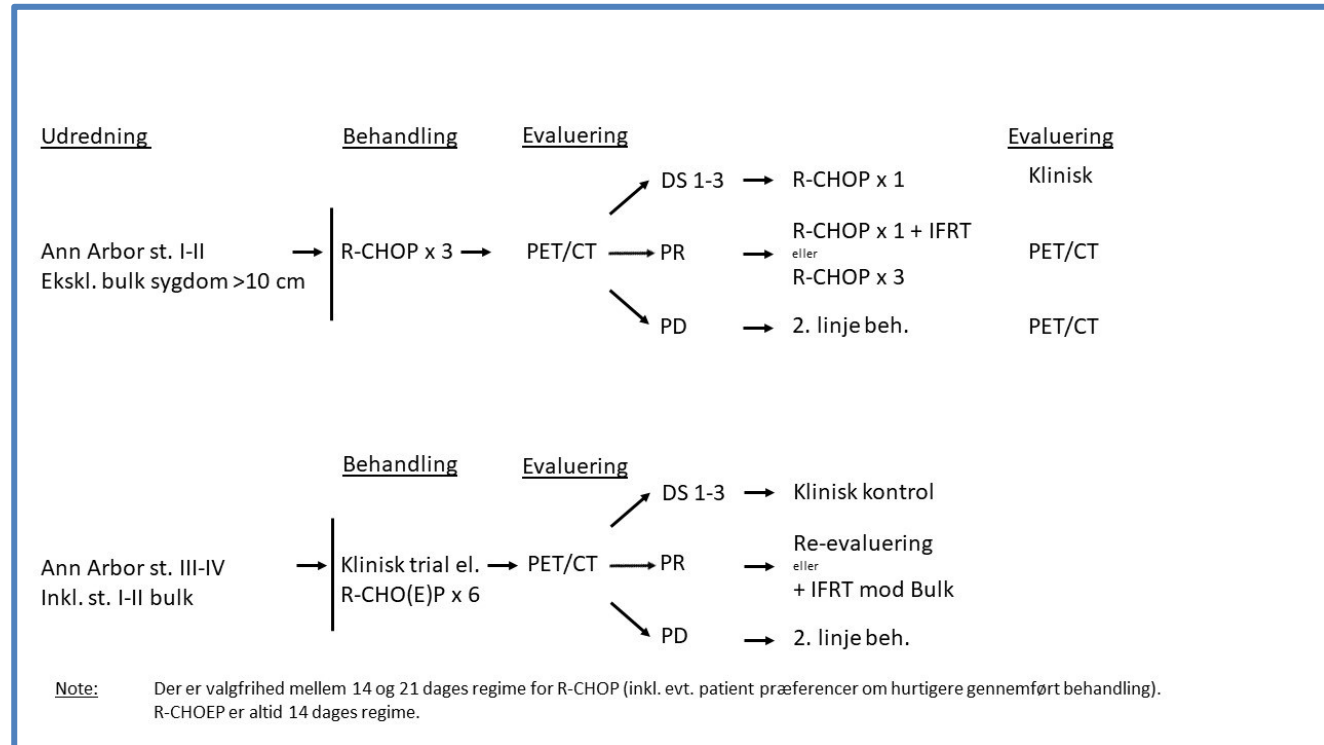
Supplerende undersøgelser	<p>MR-scanning af cerebrum altid ved mistanke om CNS sygdom. Ved høj CNS-IPI eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer bør MR skanning overvejes, se anbefaling 12</p> <p>Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS sygdom. Ved høj CNS-IPI eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer kan MR skanning overvejes, se anbefaling 12 bør lumbalpunktur overvejes. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt sendes til cytologi og flowcytometri.</p> <p>MUGA eller Ekkocardiografi bør udføres ved mistanke om betydelig 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 (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, henvises til evt. kryopræserving af ovarievæv.</p> <p>Der henvises til retningslinje på hematology.dk</p>
Risikostratificering	<p>IPI og/eller aaIPI bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alder 60+ • Stadium III-IV • LDH over øvre normalgrænse • Performance status > 1 • Mere end 1 ekstranodal manifestation

Anbefaling 2. Primær behandling 18-80 år (Styrke A-B)

Sygdomsgruppe: DLBCL	Behandling
St.I-II, non-bulk, aalPI=0-1	R-CHOP x 4 [A] Patienter med iPET+ tillægges IF-RT [B]
St.III-IV aalPI=1	R-CHOP x 6 [A]
Alle stadier, aalPI 2-3 uden komorbiditet, alder op til 65 år.	R-CHOEP-14 x 6 [B]
Alle stadier, aalPI 2-3, ved komorbiditet og alder over 60-65 år.	R-CHOP x 6 [A]

Ældre (>80 år) med væsentlig komorbiditet henvises til anbefaling 4.

Flow chart for behandling (Anbefaling 2)



Anbefaling 3. Primærbehandling, ældre (>80 år) (styrke B)

Den ældre population er ganske heterogen mht. komorbiditet 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 komorbiditet, "frail" patient, med komorbiditet og nogen afhængighed af hjælp og den "vulnerable" patient med betydelig komorbiditet og betydelig afhængighed af hjælp anbefales følgende:

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

Anbefaling 4. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B-D)

Primær behl	<p>R-CHOEP x 6 [C] eller DA-EPOCH-R x 6 [B] eller R-CHOP-x 6* [B]</p> <p>*R-CHOP-x 6. optimalt afviklet som R-CHOP-14 foretrækkes ved lav IPI uden væsentlig ekstranodal involvering samt hos patienter som vurderes ikke at kunne tolerere R-CHOEP eller DA-EPOCH-R. [D]</p> <p>Konsoliderende Strålebehandling anbefales ved PET positiv eotPET med residual FDG optag svt. DS 4-5. [C]</p> <p>Residual FDG svt DS 4 kan følges med serielle PET CT scanninger med ca. 8 ugers interval hvis behandlet med R-CHOEP/DA-EPOCH-R.[D]</p>
-------------	---

Anbefaling 5. Primærbehandling double/triple hit & high grade B-cellelymfom 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 ved avancerede stadier [B]

CNS profylakse anbefales til alle patienter [B]

Anbefaling 6. Risiko for sekundær CNS-involvering, CNS-undersøgelse ved diagnose, CNS-profylakse til risikopatienter og behandling af patienter med samtidig systemisk og CNS involvering (Styrke B-D)

Nedenstående er gældende for patienter med ny-diagnosticeret DLBCL, inklusiv patienter med tidligere ubehandlet diskordant/compound lav-malignt lymfom (dvs transformerede lymfomer, der ikke tidligere er behandlede)

Risikopt. [B]

Patienter der opfylder en eller flere af følgende punkter anses for at være i højere risiko for sekundær CNS-involvering

- CNS-IPi ≥ 4 *eller*
- involvering af > 2 ekstranodale strukturer *eller*
- involvering af testis, nyrer eller binyrer *eller*
- Indvækst hvor der billedagnostisk er mistanke om penetration til CNS eller det ikke kan udelukkes, f.eks. orbita eller næse *eller*
- High grade B-celle lymfomer med MYC translokation og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement

CNS-udredning [D]	<p>Hos patienter, der har kliniske symptomer på CNS-involvering bør der, uanset risikofaktorer, foretages CNS-udredning med</p> <ul style="list-style-type: none">• Lumbalpunktur med cytologi og flow-cytometri• MR af cerebrum <p>Patienter, der skønnes i betydelige risiko for CNS-involvering baseret på ovenstående risikofaktorer <i>uden</i> CNS-symptomer, kan udredes før behandling med lumbalpunktur og MR-skanning. Beslutning om udredning beror på en samlet klinisk vurdering, der tager hensyn til antallet af risikofaktorer, behovet for hurtig systemisk behandling, og muligheden for intensivering af lymfombehandling ved påvisning af CNS-involvering</p> <p>Hos patienter <i>uden</i> symptomer på CNS-involvering men med involvering af CNS-nære strukturer og hvor der er mistanke om indvækst til CNS, må behovet for afklarende undersøgelser drøftes med radiologer.</p>
-------------------	--

<p>Behandling af patienter UDEN dokumenteret CNS involvering. [C]</p>	<p>Patienter med MYC-translokation og BCL2 og/eller BCL6 translokation bør behandles med mere intensive regimer, der inkluderer CNS penetrerende kemoterapi hvis patienten skønnes at kunne tåle dette – se anbefaling 5</p> <p>For øvrige patienter gælder:</p> <p>CNS profylakse anbefales generelt ikke med undtagelse af involvering testis og/eller nyrer eller binyrer.</p> <p>Ved involvering af CNS nære lokalisationer, f.eks orbita eller ved høj CNS-IPI > 4 anbefales ikke rutinemæssigt CNS-profylakse. Dog kan CNS profylakse anvendes efter individuel vurdering hvor man har foretaget en afvejning af potentielt øget toksisitet overfor fravær af overbevisende evidens for effekt.</p> <p>Der foreligger ikke solid evidens for, at CNS-profylakse er effektivt til at reducere forekomsten af senere CNS-tilbagefald. Dette gælder for alle typer profylakse, dvs. både IT og intravenøs. Endelig beslutning om brug af CNS-profylakse og type skal tages ud fra patientens risiko for senere CNS-involvering vejet mod den toxicitet som CNS-profylakse påfører. Derfor er der en række muligheder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HD MTX 3-3,5 g/m² 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/m² x 2 <p><i>og/eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • En behandling med HD-Ara-C (3g/m² x 2 i 2 dage til yngre under 60, 2 g/m² x i 2 dage til patienter >=60) 3 uger efter sidste R-CHOP/R-CHOEP er afsluttet. HD-Ara- bør ikke anvendes til ældre over 70. Tidlig interponeret HDMTX (f.eks. x2) kan kombineres med HD-Ara-C x 1 efter sidste R-CHOP kan anvendes, jf. CHIC protokollen. <p><i>og/eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intratekal (IT) MTX sammen med R-CHOP, f.eks. x 4, hvis patienten skønnes ikke at tåle systemisk CNS-profylakse. Dokumentationen for effekt er sparsom, undtagen ved testis lymfom. <p>IT behandling kan kombineret med systemisk CNS profylakse, men der foreligger ikke god evidens for at kombinationen af IT og systemisk CNS profylakse er mere effektiv end systemisk profylakse alene.</p>
--	---

<p>Behandling af patienter MED dokumenteret CNS involvering. [B]</p>	<p>Patienter med involvering i CSF (cytologisk undersøgelse) og/eller tegn på CNS-involvering billeddiagnostisk, bør behandles med regimer, der både behandler den systemiske komponent og CNS komponenten af DLBCL. Der er ikke evidens for, at en behandling er bedre end en anden, det kan således være en af følgende (ikke udtømmende liste)</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-BFM eller aldersreduceret R-BFM • R-CODOX-M/IVAC • MATRIX alternerende med R-ICE efterfulgt af HDT • R-CHOP alternerende med HDMTX +/- Ifosfamid <p>Hos yngre med CNS-involvering og minimal systemisk involvering, anbefales det, at patienten behandles som et primært CNS lymfom med intensiv induktionsbehandling efterfulgt af HDT.</p> <p>Patienter med flow-cytometriske tegn på DLBCL uden cytologiske fund i CSF udgør en særlig risikogruppe. De har øget risiko for sekundær CNS-involvering, om end ikke alle vil opleve dette efter R-CHOP. Derfor anbefales individuel tilgang under hensyntagen til patientens risiko for toxicitet. R-CHOP med HD MTX +/- ifosfamid interponeret x 2-4 er en mulighed.</p>
---	---

Anbefaling 7. Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens eller anden betydelig komorbiditet (styrke B-D)

Patienter med kendt EF under 50 % anbefales R-COPE som 1. linje behandling [B].

Patienter med kendt EF på 50-80% og betydelig komorbiditet anbefales at behandlingsvalget tager højde for at balancere potentiel toksicitet mod den forventede effekt af behandlingen [D].

Anbefaling 8. 2. Linje behandling, patienter med kemosensitivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig komorbiditet (Styrke A-C)

Det anbefales at patienter med kemosensitivt recidiv uden væsentlig komorbiditet 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 ældre patienter i denne kategori hvor HDT-forløb kan være forbundet med betydelig toksicitet, kan R-GDP anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT afhængig af faktiske toksicitet. [B]

BEAM foretrækkes frem for andre myeloablative regimer [C]

Anbefaling 9. 2. Linje behandling, andre patienter (Styrke B-D)

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

Patienter i god performance skal man overveje potentiel kurativ intenderet behandling med R-GDP, R-DHAOx, R-GemOX eller R-ICE [B].

Anbefaling 10. 3.+ Linje behandling (Styrke A-D)

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

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter autolog transplantation, hvis sygdommen er kemosensitiv [A], se anbefaling 12.

CAR-T er en effektiv behandling for patienter, der er refraktære for 2. eller senere linje behandling eller har recidiv efter autolog ASCT, se anbefaling 11 [B].

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

Anbefaling 11. CAR-T celle behandling (Styrke B-D)

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

Da CAR T-celle behandling er pt. ikke godkendt af Medicinrådet som standardbehandling i Danmark, anbefales det at søge tilladelse hos Den Regionale Lægemiddel komité til CAR-T behandling af patienter, som efter individuel vurdering er fundet egnet til behandlingen af det nationale CAR-T udvalg under DLG. [D]

Anbefaling 12. 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 komorbiditet. [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 prognostiske index samt respons på forudgående kemoterapi. Ved PR bør man forud for henvisning diskutere videre forløb med den transplanterende afdeling. [B]

Anbefaling 13. Understøttende behandling af DLBCL patienter (Styrke A-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 [B]
Antibiotisk profylakse:	Pneumocystis Jirovici Pneumoni (PJP) profylakse: Ved anvendelse af CHOP som 14-dages regime, og hos ældre (≥65) uanset behandlings 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) anbefales G-CSF ved CHOP eller mere intensive behandlings regimer [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]
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på overstået hepatitis B infektion skal monitorering for hepatitis B sygdomsaktivitet og forebyggende antiviral behandling ske i henhold til de til en hver tid gældende nationale/lokale guidelines i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling [A]

Kalk og D-vitamin	Tillæg af kalk og D-vitamin anbefales ved samtidig Prednisolon behandling. [A]
-------------------	--

Anbefaling 14. Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B)

Det anbefales at konsoliderende Strålebehandling overvejes til patienter med metabolisk aktiv restsygdom, i forbindelse med HDT forløb samt hos ældre, hvor anvendelsen af Strålebehandling kan medføre en ønsket reduktion af den cytotoxiske behandling. [B]
--

Anbefaling 15. Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke B-D)

Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT 4 til 8 uger efter afsluttet kemoterapi, eller 2-3 måneder efter afsluttet Strålebehandling [B] Patienter som ved interim PET/CT har opnået CR, og som efterfølgende kun har modtaget en enkelt serie yderligere, kan EOT-PET/CT udelades [D]
Opfølgning for patienter som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 2 år. Der anbefales ingen opfølgende rutine scanninger for patienter som har opnået CR [C]
For patienter, hvor responseevaluering (EOT-PET/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]
Opfølgning for relapspatienter som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 4 år. Der anbefales ingen opfølgende rutine scanninger for patienter som har opnået CR. [C]

Patienter med follikulært lymfom grad 3B følges som anført i retningslinjer for follikulært lymfom.

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 (1). Incidensen stiger med alderen, median alderen ved diagnose er 67 år i Danmark. 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% ekstranodal 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 dårlig prognostisk, men det er antallet af ekstranodale manifestationer, og visse lokalisationer er forbundet med øget risiko for CNS recidiv (2).

B-symptomer (feber, utilsigtet vægttab > 10 % indenfor 6 mdr. og gentagne episoder med nattesved) ses hos næsten 30 % af patienterne. I stadium III-IV har ca. 50 % B-symptomer, og halvdelen af disse præsenterer sig med LDH forhøjelse. DLBCL kan vokse invasivt og forårsage ileus, 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 (3).

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. Derudover dækker anbefalingerne patienter med follikulært lymfom grad 3B.

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 stadietinddeling (Styrke B)

Der optages 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, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test,
Billeddiagnostik	PET-CT scanning.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" (www.lymphoma.dk).

Undersøgelse	Indhold
Supplerende undersøgelser	<p>MR-scanning af cerebrum altid ved mistanke om CNS sygdom. Ved høj CNS-IPI eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer bør MR skanning overvejes, se anbefaling 6</p> <p>Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS sygdom. Ved høj CNS-IPI eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer kan MR skanning overvejes, se anbefaling 6, bør lumbalpunktur overvejes. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt sendes til cytologi og flowcytometri.</p> <p>MUGA eller Ekkocardiografi 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 (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, kan henvises til evt. kryopræserving af ovarievæv.</p> <p>Der henvises til retningslinje på hematology.dk</p>
Risikostratificering	<p>IPI og/eller aaIPI bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alder 60+ • Stadium III-IV • LDH over øvre normalgrænse • Performance status > 1 <p>Mere end 1 ekstranodal manifestation</p>

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes internationale rekommandationer for stadietinddelingen (4), 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 behandling 18-80 år (Styrke A-B)

Sygdomsgruppe: DLBCL	Behandling
St.I-II, non-bulk, aalPI=0-1	R-CHOP x 4 [A] Patienter med iPET+ tillægges IF-RT [B]
St.III-IV aalPI=1	R-CHOP x 6 [A]
Alle stadier, aalPI 2-3 uden komorbiditet, alder op til 65 år.	R-CHOEP-14 x 6 [B]
Alle stadier, aalPI 2-3, ved komorbiditet og alder over 60-65 år.	R-CHOP x 6 [A]

Ældre (>80 år) med væsentlig komorbiditet henvises til anbefaling 4.

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 (5) eller 3 gange med efterfølgende Strålebehandling (6), men anbefalingen blev ved sidste revidering af guidelines i 2018 ændret til 4 serier R-CHOP-14 jvf. data fra GOELAMS 02 03 studiet (7) eller 4 serier R-CHOP-21 + 2 serier Rituximab jvf. data fra FLYER studiet (8).

For ældre pt. med lokaliseret sygdom har anbefalingen været 3 serier R-CHOP-21 + Strålebehandling jvf. data fra SWOG8736 studiet (9). Langtidsopfølgelsen af både SWOG-8736 og -0014 var PFS (4år) 88%, dog med yderligere 6 recidiver ud af 53 pt. i follow-up dermed mindst 20% recidiv rate. Samtidig sås en markant øget incidens af sekundær malignitet i CHOP x 3 -RT armen. Der er gennem de sidste år blevet publiceret flere studier, der har undersøgt dels effekten af konsoliderende Strålebehandling. og dels muligheden for PET-guidet behandling af lokaliseret DLBCL.

Et større retrospektivt studie udgående fra British Columbia (723 pt.) har belyst PET-guidet Strålebehandling. ved pt. med avanceret sygdom (CS III/IV eller CS I/II med B-symptomer og/eller bulkytumor) behandlet med 6 (-8) serier R-CHOP-21. Pt. med neg. EOT-PET overgik til kontrolforløb, mens pt. med pos. EOT-PET (uden tegn til PD) fik konsoliderende Strålebehandling., hvis muligt. 3-års TTP og OAS var henh. 83% vs. 56% for PET-neg. pt. og 87% vs. 64% for PET-pos. Der var ingen signifikant forskel mellem PET-pos. pt. der fik konsoliderende Strålebehandling. og PET-neg. pt., og ej heller mellem PET-neg. pt. med og uden bulkytumor på trods af undladt Strålebehandling (10).

Det tyske UNFOLDER studie har undersøgt effekten af suppl. Strålebehandling. til 6 x R-CHOP 14 eller R-CHOP-21. Yngre good-risk pt. (IPI 0 med bulky eller IPI 1) blev randomiseret til Strålebehandling. ved

bulkytumor eller ekstranodal sygdom. 3-års EFS var lavere hos patienter ikke randomiseret til Strålebehandling. (68% vs. 84%), hvilket dog skyldtes en højere PR rate (11% vs. 2%) og derfor behov for suppl. beh. (dvs. et EFS event). 3-års PFS for patienter randomiseret til Strålebehandling. var ikke signifikant bedre (89% vs. 81%) og 3-års OAS var ikke forskellig (93% vs. 93%), hvilket blev bekræftet i en multivariat analyse (11).

Et amerikansk prospektivt studie (NCTN S1001) har undersøgt PET-guidet beh. ved CS I/II, non-bulky pt., hvor det blev udført interim PET efter R-CHOP x 3. PET-neg. pt. fik yderligere R-CHOP x 1, mens PET-pos. pt. fik konsoliderende Strålebehandling. og Zevalin x 1. 5-års PFS var 87% og 5-års estimeret OAS 89%, og der var ingen forskel på outcome mellem interim PET-neg. og PET-pos. pt. (12).

I et retrospektivt studie fra BCCA fandtes I-PET fundet anvendeligt til at reducere brug af radioterapi hos patienter med lokaliseret sygdom uden bulk sygdom (≥ 10 cm). Patienter fik yderligere 1 x R-CHOP hvis I-PET var med DS 1-2 (82%) og pt med I-PET 3-5 men reduceret SUV fik IS-RT. Transformeret lymfom, CNS-involvering, testes lymfom m.fl. blev ekskluderet fra analysen ligesom pt med progressiv sygdom. Femårs overlevelsen var 88 % for PET-negative pt og 75% for PET-positive (10).

Et retrospektivt amerikansk studie fra Memorial Sloan Kettering har vist, at outcome ved CS I ekstranodal sygdom beh. med R-CHOP(-like) med eller uden konsoliderende Strålebehandling. var signifikant dårligere end ved nodal sygdom. Konsoliderende Strålebehandling. var associeret med bedre OAS og PFS hos pt. med ekstranodal sygdom som var PET+ ved EOT_PET-CT, men fordelingen blev ikke observeret, hvis pt. var PET-neg. efter afsluttet R-CHOP (13).

Mere generelt, så har en subgruppe analyse fra PETAL studiet vist, at yngre pt. med lokaliseret sygdom kan profitere af total kirurgisk lymfom resektion før R-CHOP behandling (14) og et retrospektivt multicenter studie har vist, at ABC/non-GCB type, immunhistokemisk dobbelthit (C-MYC og Bcl2) eller molekylært dobbelthit (C-MYC og Bcl2 eller Bcl6 rearrangement) ikke har dårligere prognose ved lokaliseret sygdom (CS I/II) (15).

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) (16, 17). Der er gennemført meta-analyser som understøtter dette (18).

Antallet af serier R-CHOP har også været undersøgt, dog primært hos pt. over 60 år. I RICOVER studiet (19) 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 (20), 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 (21) 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 aalPI 2-3 viste DSHNHL B1 studiet (22) 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 (23) 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 (24, 25) 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 toksicitet gør at det ikke umiddelbart anbefales (26).

Dose-adjusted EPOCH med rituximab (DA-EPOCH-R) er rapporteret med signifikant bedre effekt i GCB-type DLBCL i et CALGB studie (27-29). Et randomiseret studie har ikke kunne vise forskel på effekten (PFS og OS) af DA-EPOCH-R og R-CHOP. DA-EPOCH-R var signifikant mere toksisk men studiet var ikke designet til at undersøge høj-risiko patienter. Indtil yderligere analyser er publiceret bør DA-EPOCH-R kun anvendes til udvalgte høj-risiko pt.

Anbefaling 3. Primærbehandling, ældre 80+ (styrke A-B)

Den ældre population er ganske heterogen mht. komorbiditet og "fitness". 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 komorbiditet og ingen afhængighed af hjælp og som skal behandles med standard R-CHOP
- 2) Den "frail" patient, med komorbiditet 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 komorbiditet og betydelig afhængighed af hjælp, som alene bør behandles med supportive care.

Udover de mest almindeligt anvendte værktøjer som performance score (ECOG eller Karnofsky), kan medtages en mere udtømmende vurdering af komorbiditet og funktionsniveau. Se appendix

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

Til ældre patienter anbefales supportiv behandling, der henvises til anbefaling 14

Litteratur og evidensgennemgang

Ældre patienter over 80 har traditionelt 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 \geq 80 år, som beskriver udvikling i relativ overlevelse i 3 aldersgrupper 80-84 år; 85-89 år og \geq 90 år i 3 tidsperioder fra 1989-2002; 2003-2007 og 2008-15 (30). 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 (31) undersøgte behandlingsvalg (standard R-CHOP, mindre intensiv immun-kemoterapi eller rent palliativ behandling) og outcome sammenholdt med komorbiditet 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 komorbiditet dog bliver mere betydende. I denne aldersgruppe synes overlevelsen ikke at forringes af planlagt dosisreduktion. Blandt de \geq 85 årige er overlevelsen uafhængig af behandlingsvalg. Planlagt dosisreduktion af R-CHOP synes ikke at reducere OS for patienter \geq 80 år.

I et svensk registerstudie af 1194 patienter over 80 år diagnosticeret i perioden 2007-14 fandt man at 702 patienter var behandlet intenderet kurativt med R-CHOP lignende behandling. I denne gruppe fandt man en 2-års OS på 54%, mod 26 % i en gruppe behandlet med lavere intensitet (32).

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% (33). 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% (34). I det hidtil eneste randomiserede fase 3 studie som alene inkluderede patienter på 80 år og ældre blev sammenlignet R-miniCHOP med R-miniCHOP med tillæg af Lenalidomid (R2-miniCHOP) i induktion og vedligehold. 249 patienter blev randomiseret. Tillæg af Lenalidomid gav ingen forbedring i PFS eller OS, som var 56% og 66% respektive 55% og 66% i henholdsvis R-miniCHOP og R2-miniCHOP armen. Studiet bekræfter R-miniCHOP som standardbehandling med 2-års overlevelse på 65 % (35). 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-Bendamustin 4-6 serier. ORR 62%, heraf CR 53%. Der var en acceptabel toksicitetsprofil. Median PFS 10 måneder (36). I et single-arm enkeltcenter retrospektivt kohorte studie (N= 43) på patienter med en medianalder 83 år og tung komorbiditetsprofil 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 aalPI 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 (37).

Anbefaling 4: Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (styrke B-D)

Primær behandling	<p>R-CHOEP x 6 eller DA-EPOCH-R x 6 [B] eller R-CHOP x 6</p> <p>*R-CHOP-x 6. optimalt afviklet som R-CHOP14 foretrækkes ved lav IPI uden væsentlig ekstranodal involvering samt og hos patienter som vurderes ikke at kunne tolerere R-CHOEP eller DA-EPOCH-R. [D]</p> <p>Konsoliderende Strålebehandling anbefales ved PET positiv eotPET med residual FDG optag svt. DS 4-5. [C]</p> <p>Residual FDG svt DS 4 kan følges med serielle PET CT scanninger med ca. 8 ugers interval hvis behandlet med R-CHOEP/DA-EPOCH-R. [D]</p>
-------------------	---

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. Konsoliderende Strålebehandling kan udelades ved opnået PET negativitet (DS 1-3) uafhængigt af hvilket af de tre anbefalede regimer som har været anvendt. I tilfælde af eotPET positivitet (DS 4-5) anbefales RT optimalt forudgået af re-biopsi uafhængigt af anvendt regime. Ved eotPET positivitet (DS 4) efter anvendelse af DA-EPOCH-R eller R-CHOEP kan man undlade RT og tilbyde observation og ny PET CT scanning efter ca. 8 uger. Denne strategi kan evt. gentages ved fortsat DS4 og ingen strukturel tilvækst eller stationære forhold, idet der ofte efter endt immun-kemoterapi ses heterogent FDG optag i restlæsionen på inflammationsbasis, som over tid vil regrediere.

Litteratur og evidensgennemgang

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

En subgruppeanalyse fra MInT studiet (38), 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 retrospektivt canadisk studie af 159 R-CHOP behandlede patienter, sammenlignende man outcomes TTP og OS mellem to grupper, hvor den ene havde modtaget Strålebehandling på traditionel indikation (78%), mens man i den anden havde ladet eot PET guide indikationen for Strålebehandling, således at denne kunne undlades ved negativ eotPET CT (DS 1-3). I den gruppe modtog kun 28% Strålebehandling. Der var ingen forskel i TTP eller 5-års OS som var henholdsvis 78 vs 81% og 86 vs 91%. Ved at anvende PET CT guided

Strålebehandling kunne man reducere behovet for Strålebehandling med 64% uden at reducere TTP eller OS (39). Data fra et græsk retrospektivt studie af 182 R-CHOP behandlede patienter støtter ligeledes undladelse af Strålebehandling ved negativ eotPET CT (DS 1-2), svt 58% af patienterne. 5-års FFP var henholdsvis 97 og 94%. I gruppen med eotPET CT med DS 3 16%, svt 28 patienter modtog alle på nær én afsluttende Strålebehandling og FFP i denne gruppe var 92%. Dette studie støtter således at man undlader Strålebehandling ved negativ eotPET CT (DS 1-2), mens det ikke tillader en vurdering af potentialet for også at undlade Strålebehandling ved eot PET CT DS 3 (40).

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 (41).

Et andet retrospektivt multicenterstudie inkluderede pædiatriske og voksne patienter med PMBCL (n =156), alle behandlet med DA-EPOCH-R (77). 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) (42) 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 prospektive studier af R-CHOEP. Svenske lymfomregisterdata fra 172 patienter med PMBCL diagnosticeret i perioden 2007-2018 viste at 90 patienter med en medianalder på 35 år var behandlet med R-CHOEP. To-års overall survival var 95% mod 74% for R-CHOP behandlede. Kun 14 henholdsvis 18% af de R-CHOP og R-CHOEP behandlede patienter modtog konsoliderende Strålebehandling (43). Ikke publicerede data fra LYFO viser sammenlignelige resultater.

Anbefaling 5: 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]

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 intensivering 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 (44-48). Ved systematisk testning af alle DLBCL kunne man identificere en subgruppe af DHL patienter uden højrisiko klinisk profil (49). Risikoen for CNS involvering og recidiv er højere, op til 13 %, end ved DLBCL uden DHL (50, 51). 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 (52-55). I enkelte studier har DHL ikke var associeret med dårligere outcome, men antallet af patienter med DHL var lav (9). Respons på den initiale induktion kemoterapi er vigtig med hensyn til overlevelse (56, 57), men der er aktuelt ingen tilgængelige randomiserede 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 (56, 58). Den største retrospektive analyse inkluderende 311 patienter (45) 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 (55). 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 (59). Der foreligger tre prospektive fase II studier, hvor man har analyseret biopsier for myc, bcl-2 og bcl-6 translokationer. Antallet af DH patienter er lavt, men det tyder på, at etoposid-holdig regi med CNS profylakse overvinder den negative prognostiske værdi af DH. Dunleavy (51) har publiceret et fase II studier med da-EPOCH, hvor 26 patienter havde DH forandringer, som har samme PFS og EFS som resten af populationen. I den nordiske CHIC studie (60), hvor højrisiko yngre patienter blev behandlet med R-CHOEP, 2 serie højdosis MTX og en serie højdosis cytarabin, har DH ikke negativ prognostisk indflydelse. I BIO-CHIC studiet har man risikostratificeret patienter ud fra biologiske risikofaktorer. Patienter med biologiske risikofaktorer blev behandlet med da-EPOCH. I dette studie har foreløbige data vist at de 14 patienter med DH samme PFS og OS som patienter uden risikofaktorer. Dodero et al. (61) har publiceret en prospektive fase II studier, hvor 122 patienter blev inkluderet, hvoraf 19 havde DH og 81 var DEL. Patienterne blev behandlet med da-EPOCH og enten HD-MTX eller intratekal MTX. PFS og OS for DH patienter var 66 %, og det ser ud til at patienter, der har fået HD-MTX havde bedre OS end dem med it MTX profylakse. 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 (48, 56, 58, 62), men kan have en effekt efter R-CHOP, som alene, uden konsolidering, fører til en inferior outcome hos DHL-patienter (63).

Anbefaling 6: CNS profylakse, risiko pt. og behandling (styrke B-D)

Nedenstående er gældende for patienter med ny-diagnosticeret DLBCL, inklusive patienter med tidligere ubehandlet diskordant/compound lav-malignt lymfom (dvs transformerede lymfomer der ikke tidligere er behandlede)

Risikopt. [B]	<p>Patienter der opfylder en eller flere af følgende punkter anses for at være i højere risiko for sekundær CNS-involvering</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNS-IPI ≥ 4 <i>eller</i> • involvering af > 2 ekstranodale strukturer <i>eller</i> • involvering af testis, nyrer eller binyrer <i>eller</i> • Indvækst hvor der billediagnostisk er mistanke om penetration til CNS eller det ikke kan udelukkes, f.eks. orbita eller næse <i>eller</i> • High grade B-celle lymfomer med MYC translokation og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement
CNS-udredning [D]	<p>Hos patienter, der har kliniske symptomer på CNS-involvering bør der, uanset risikofaktorer, foretages CNS-udredning med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lumbalpunktur med cytologi og flow-cytometri • MR af cerebrum <p>Patienter, der skønnes i betydelige risiko for CNS-involvering baseret på ovenstående risikofaktorer <i>uden</i> CNS-symptomer, kan udredes før behandling med lumbalpunktur og MR-skanning. Beslutning om udredning beror på en samlet klinisk vurdering, der tager hensyn til antallet af risikofaktorer, behovet for hurtig systemisk behandling, og muligheden for intensivering af lymfombehandling ved påvisning af CNS-involvering</p> <p>Hos patienter <i>uden</i> symptomer på CNS-involvering men med involvering af CNS-nære strukturer og hvor der er mistanke om indvækst til CNS, må behovet for afklarende undersøgelser drøftes med radiologer.</p>

<p>Behandling af patienter UDEN dokumenteret CNS involvering. [C]</p>	<p>Patienter med MYC-translokation og BCL2 og/eller BCL6 translokation bør behandles med mere intensive regimer, der inkluderer CNS penetrerende kemoterapi hvis patienten skønnes at kunne tåle dette – se anbefaling 5</p> <p>For øvrige patienter gælder:</p> <p>CNS profylakse anbefales generelt ikke med undtagelse af involvering testis og/eller nyrer og eller binyrer.</p> <p>Ved involvering af CNS nære lokalisationer, f.eks orbita eller ved høj CNS-IPI > 4 anbefales ikke rutinemæssigt CNS-profylakse. Dog kan CNS profylakse anvendes efter individuel vurdering hvor man har foretaget en afvejning af potentielt øget toksicitet overfor fravær af overbevisende evidens for effekt.</p> <p>Der foreligger ikke solid evidens for, at CNS-profylakse er effektivt til at reducere forekomsten af senere CNS-tilbagefald. Dette gælder for alle typer profylakse, dvs. både IT og intravenøs. Endelig beslutning om brug af CNS-profylakse og type skal tages ud fra patientens risiko for senere CNS-involvering vejet mod den toksicitet som CNS-profylakse påfører. Derfor er der en række muligheder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HD MTX 3-3,5 g/m² 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/m² x 2 <p><i>og/eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • En behandling med HD-Ara-C (3g/m² x 2 i 2 dage til yngre under 60, 2 g/m² x i 2 dage til patienter >=60) 3 uger efter sidste R-CHOP/R-CHOEP er afsluttet. HD-Ara- bør ikke anvendes til ældre over 70. Tidlig interponeret HDMTX (f.eks. x2) kan kombineres med HD-Ara-C x 1 efter sidste R-CHOP kan anvendes, jf. CHIC protokollen. <p><i>og/eller</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Intratekal (IT) MTX sammen med R-CHOP, f.eks. x 4, hvis patienten skønnes ikke at tåle systemisk CNS-profylakse. Dokumentationen for effekt er sparsom (undtagen ved testis lymfom, hvor der foreligger ph2 data) • IT behandling kan kombineret med systemisk CNS profylakse, men der foreligger ikke evidens for at kombinationen af IT og systemisk CNS profylakse er mere effektiv end systemisk profylakse alene.
--	---

<p>Behandling af patienter MED dokumenteret CNS involvering. [B]</p>	<p>Patienter med involvering i CSF (cytologisk undersøgelse) og/eller tegn på CNS-involvering billeddiagnostisk, bør behandles med regimer, der både behandler den systemiske komponent og CNS komponenten af DLBCL. Der er ikke evidens for at en behandling er bedre end en anden, det kan således være en af følgende (ikke udtømmende liste)</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-BFM eller aldersreduceret R-BFM • R-CODOX-M/IVAC • MATRIX alternerende med R-ICE efterfulgt af HDT • R-CHOP alternerende med HDMTX +/- Ifosfamid <p>Hos yngre med CNS-involvering og minimal systemisk involvering, anbefales det, at patienten behandles som et primært CNS lymfom med intensiv induktionsbehandling efterfulgt af HDT.</p> <p>Patienter med flow-cytometriske tegn på DLBCL uden cytologiske fund i CSF udgør en særlig risikogruppe. De har øget risiko for sekundær CNS-involvering, om end ikke alle vil opleve dette efter R-CHOP. Derfor anbefales individuel tilgang under hensyntagen til patientens risiko for toxicitet. R-CHOP med HD MTX +/- ifosfamid interponeret x 2-4 er en mulighed.</p>
---	--

Introduktion

I uselektede kohorter af DLBCL-patienter er risikoen for progression/relaps i centralnervesystemet til ca. 5 % (64, 65). CNS-relaps ses oftest tidligt (6-9 måneder) efter primær behandling. Dog kan CNS relaps forekomme efter flere år, hvilket specielt er tilfældet ved primært testislymfom. CNS-relaps kan være isoleret til CNS eller i forbindelse med samtidigt systemisk relaps. CNS-relaps kan forekomme såvel leptomeningealt og/eller i hjerneparenchymet, sidstnævnte synes at forekomme med størst hyppighed (66, 67). CNS-relaps af DLBCL er forbundet med dårlig prognose om end yngre patienter, der tåler intensiv behandling kan opnå langvarig remission og formentlig helbredelse (2). Risikoen for CNS-relaps er afhængig af kliniske risikofaktorer, f.eks. CNS-IPI der består af alle IPI faktorer + involvering af nyrer/binyrer. CNS-IPI score ≥ 4 er associeret til øget risiko for CNS-relaps, hvilket ses hos op til 10% i denne gruppe (64). Andre risikofaktorer er extensiv ekstranodal involvering, eller involvering af specifikke organer (nyrer, binyrer, og testis) (66, 68). Uterus involvering synes at give meget høj risiko når det ses i forbindelse med dissemineret sygdom, men hvorvidt isoleret uterus involvering af en risikofaktor er mere tvivlsomt. Anatomisk CNS nær lokalisation (indvækst i kraniestrukturer og/eller dura-nære læsioner i øvrigt) har traditionelt også været opfattet som højrisikosygdom, om end evidens for at det rent faktisk øger risikoen for CNS-sygdom hos DLBCL behandlet med R-CHOP ikke er findes. I et studie var involvering af bihuler for eksempel ikke associeret med øget risiko for CNS relaps (69).

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 (70).

Man kan, i et forsøg på at reducere risikoen for CNS-relaps, screene udvalgte højrisikopatienter for CNS involvering (MR-Cerebrum og CSF cytospin + flowcytometri) i forbindelse med den primære stadieinddeling. Den primære behandling vil ændres væsentligt, hvis der konstateres CNS involvering. Derfor bør alle med CNS suspekter symptomer screenes som et minimum. Screening på basis af risikofaktorer er et individuelt skøn der vejes op mod forlænget tid til behandling og begrænset evidens for at screening er effektivt i denne situation.

CNS penetrerende behandling (f.eks. Hd MTX eller cytarabin) i R-CHOP/R-CHOEP behandlingen kan overvejes til høj-risiko patienter om end evidensen er sparsom. Hos patienter, hvor systemisk CNS-profylakse ikke er en mulighed, kan IT behandling overvejes.

Litteratur og evidensgennemgang

Hos patienter, som er behandlet med R-CHOP eller anden immunchemoterapi, blev risikoen for CNS relapse beregnet til at være 5% baseret på en meta-analyse af syv studier (65). Overlevelsen efter CNS relaps (isoleret eller sammen med systemisk relaps) er meget dårlig og kun patienter, der responderer på intensiv kemoterapi har en chance for at blive langtidsoverlevende. Median overlevelsen er under 6 måneder, men 20% bliver langtidsoverlevende efter intensiv behandling med f.eks. autolog stamcelle transplantation som konsolidering af kemosensitiv sygdom. Det er specielt blandt yngre patienter med isoleret parenkymatøst CNS relaps og i god performance status at en stor andel af patienterne faktisk opnår langtidsoverlevelse (71).

Der er betydelige forskelle i risikoen for CNS-relaps mellem patienterne. I og med at udsigterne for de fleste patienter med CNS-relaps er meget dårligere, er det vigtigt at identificere patienter med CNS-involvering allerede på diagnostidspunktet. Da CNS-relaps ofte forekommer tidligt efter afslutning af R-CHOP (nogle gange under), er det sandsynligt, at en betydelig andel af patienter med CNS-relaps faktisk havde asymptomatisk involvering allerede på diagnostidspunktet. Derfor kan man overveje baseline screening af høj-risiko patienter (se nedenfor), hvilket inkluderer MR af hjerne og lumbalpunktur med undersøgelse af cytologi samt flowcytometri. Flow på cerebrospinal væsken øger chancen for at finde minimal infiltration på trods af negativ cytologisk undersøgelse. Isoleret fund ved flowcytometri øger formentlig også risikoen for fulminant CNS-recidiv betydeligt, om end der er tale om små studier med inkonsistente resultater (72-74). Patienter med isoleret flow-involvering af CSF uden cytologisk verificeret CNS-involvering og uden påviselig patologi på billeddiagnostik, bør formentlig behandles som patienter med systemisk DLBCL med CNS-involvering, men der må tages individuelle skøn, herunder tilstedeværelse af andre risikofaktorer og risiko for alvorlig toksicitet ved en mere intensive behandling. R-CHOP med CNS-profylakse (systemisk/IT) eller R-CHOP alene til patienter, der ikke skønnes at tåle CNS profylakse er også muligheder til denne lille gruppe med påvist involvering ved flowcytometri uden andre tegn på CNS-involvering. Patienter med verificeret CNS-involvering ved konventionel CSF analyse og/eller billeddiagnostik ved baseline, behandles som systemisk DLBCL med CNS involvering.

Der er gjort mange forsøg på at forhindre CNS relapse ved at give CNS penetrerende kemoterapi sammen med R-CHOP, f.eks. cytarabin og/eller HDMTX. Direkte installation af kemoterapi i CSF (IT-behandling) er en anden mulighed. Da behandlingerne, specielt de systemiske, er forbundet med toksicitet, er det vigtigt at selekttere patienter, der har en betydelig risiko for CNS-involvering. Over tid er der identificeret flere risikofaktorer, som er forbundet med en betydeligt højere forekomst af CNS-relaps.

En af de mest veletablerede risikofaktorer er involvering af testikler hos mænd, hvor risikoen for CNS-relaps er op til 25% (75). Nyre/binyre involvering er et andet høj-risiko site, hvor 5-års risikoen for CNS-relaps er op mod 40% (45). Nyre/binyre involvering blev konfirmeret som uafhængig risikofaktor i forbindelse med udvikling af CNS-IPI scoren (66). Testikel og/eller nyre/binyre involvering bør give anledning til overvejelser omkring brug af CNS-profylakse i kombination med den systemiske behandling. Der er andre anatomiske lokalisationer associeret til en muligt øget risiko. Involvering af uterus er fundet associeret til øget risiko for CNS-relaps når det forekommer som led i dissemineret sygdom, omend risikoen for CNS-relaps ved isoleret ekstranodal involvering af uterus uden andre risikofaktorer er usikker (76). Brystinvolvering er et andet anatomisk site der har været associeret til øget risiko for CNS-relaps. Som ved uterus er det usikkert, hvor stor risikoen er hos patienter med isoleret ekstranodal involvering af brystet (77). Kraniofacial involvering synes ikke at være forbundet med væsentligt øget risiko for CNS-relaps hos patienter behandlet med R-CHO(E)P (69).

For de fleste patienter vil der ikke være tale om en enkelt risikofaktor, der udgør indikation for CNS staging eller profylakse, men derimod en kombination. Til dette formål anvendes CNS-IPI risiko modellen, der er udviklet på basis af data fra kliniske forsøg med >2000 patienter med efterfølgende validering store kohorter af patienter behandlet udenfor kliniske forsøg, inklusiv PET/CT stagede patienter. CNS-IPI inkluderer 6 risikofaktorer i form af 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 ≥ 4 (12%) med en risiko for CNS relaps på henholdsvis 0,6; 3,4 og 10,2 % (66). Den dansk-internationale validering inkluderede 1532 patienter (2) kunne konfirmere at CNS-IPI er et validt værktøj til at risikostratificere DLBCL patienter i forhold til CNS-relaps hyppighed. Høj-risiko gruppen udgjorde ca 20 % af patienterne. CNS-IPI fandtes også anvendeligt til ældre patienter > 70 år.

I det dansk-internationale studie fandt man ligeledes en overbevisende sammenhæng med antallet af involverede ekstranodale sites og risikoen for CNS relaps, særligt ved involvering af > 2 sites (2).

Biologiske risikofaktorer for CNS-relaps er double hit lymfom og dual expressor lymfom. CNS-profylakse bør overvejes til patienter med double hit lymfom, hvis de behandles med R-CHOP og skønnes at kunne tåle HDMTX og/eller anden systemisk CNS profylakse (78-80). Det er usikkert, hvorvidt de biologiske risikofaktorer i sig selv udgør en særlig risiko hos patienter, der har lav CNS-IPI score, men ud fra data er biologiske faktorer formentlig forstærkende hos patienter, der allerede er i risiko vurderet på de kliniske faktorer.

Udover eventuel af baseline staging af CNS hos patienter i særlig risiko, er der også mulighed for at give behandling med god penetration til CNS til patienter med høj risiko i et forsøg på at reducere risikoen for CNS-relaps. Det skal anføres, at behandling er empirisk, understøttet af single-arm trials eller observationelle data. Der foreligger ingen randomiserede data, der beviser at CNS-profylakse er effektivt. Der er også modstridende resultater i observationelle studier. Tidligere har IT behandling været anvendt som CNS-profylakse, men værdien af denne behandling er yderst tvivlsom når man ser på patienter behandlet med R-CHOP (81). Derfor anbefales IT behandling ikke som primært valg af CNS-profylakse, men det kan overvejes hvis der er særlige grunde hos den enkelte patient. Hvis CNS-profylakse skal anvendes, anbefales i dag HDMTX ≥ 3 g/m² (hos ældre eller patienter med let nedsat nyrefunktion kan man overveje 1.5-2 g/m²). Da evidensen er sparsom, til dels baseret på enarmede prospektive forsøg eller retrospektive data og da flere observationelle studier har sået tvivl om den reelle kliniske værdi af HDMTX til forebyggelse af CNS-relaps, er det vigtigt at man nøje

overvejer risikoen for alvorlige bivirkninger, specielt hos ældre og hos patienter med nedsat nyrefunktion (2, 13, 14, 60, 67, 82-84). Nogle data tyder på at CNS profylakse forsinker CNS-relaps uden at forhindre det (14). Et alternativ til HDMTX (eller som kombination til HDMTX, jf. CHIC protokollen) kan en dosis høj-dosis cytarabin anvendes efter færdiggjort R-CHOP/R-CHOEP. Dog er høj-dosis cytarabin forbundet med betydelig knoglemarvssuppression, hvorfor man ikke bør anvende dette til ældre. Nye data, som dog ikke har været i formelt peer review, tyder på at HDMTX har ingen til minimal effekt på CNS relaps risiko ved DLBCL og at interponeret HDMTX vs. HDMTX efter færdiggjort R-CHOP ikke giver forskellige resultater. Interponeret øger dog risikoen for forsinkelse af R-CHOP (85, 86) behandling pga. toksicitet.

Når CNS profylakse findes indiceret, anbefales det at HDMTX interponeres mellem de første 3 R-CHOP behandlinger (i alt 2 gange, dvs efter 1. R-CHOP og efter 2. R-CHOP) eller cytarabin efter R-CHOP/R-CHOEP eller kombinationer heraf. Evidensen for HDMTX og timing som nævnt sparsom og derfor skal denne behandling nøje vurderes i forhold til risiko for toksicitet. Hos ældre, der ikke tåler systemisk CNS profylakse, kan IT behandling anvendes.

Anbefaling 7: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens (styrke

B)

Der anbefales R-COPE eller R-C(liposomalt doxorubicin)OP til DLBCL pt. med kendt EF under 50 % [B].

Behandling med doxorubicin er behæftet med potentiel risiko for 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 5% (87, 88).

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 prædikator for KHS er den kumulative indgivne dosis af doxorubicin. KHS optræder hos op til 5%, 16%, 26% og 48% ved hhv. 400mg/m², 500mg/m², 550mg/m² og 700mg/m² kumulativt indgivet doxorubicin (89). Høj alder, tidligere hjertesygdom, hypertension og diabetes er også fundet at være risikofaktorer for udvikling af KHS (90), ligesom tidligere mediastinal Strålebehandling også er det.

NCCN og ESMO anbefaler ved (EF < 50 %), at man erstatter doxorubicin med liposomalt doxorubicin eller etoposid. Der foreligger sparsomme data på den optimale behandling af pt. med hjerteinsufficiens. Et retrospektivt studie med, 81 pt. behl. med iv. etoposid 50mg/m² dag 1 og p.o. etoposid 100mg/m² dag 2 og dag 3. En matchet kontrolgruppe (n=140) blev behandlet med R-CHOP. Den 5-årige TTP var ikke signifikant forskellige i de to grupper (53 % vs 62 %, p=0,09), modsat OS der var lavere i gruppen der fik R-COPE (30 % vs 49 %, p=0,002) (91, 92). En retrospektiv Finsk opgørelse viser at R-COPE har næsten samme outcome som R-CHOP (93).

Doxorubicin kan erstattes med liposomalt doxorubicin under tæt observation af hjertepumpefunktionen. Doxorubicin 50 mg/m² erstattes med Caelyx 30 mg/m² (94).

Anbefaling 8. 2. Linje behandling, patienter med kemosensitivt recidiv < 65 (70) år uden væsentlig komorbiditet (Styrke A-C)

Det anbefales at patienter med kemosensitivt recidiv uden væsentlig komorbiditet 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 ældre patienter i denne kategori hvor HDT-forløb kan være forbundet med betydelig toksicitet, kan R-GDP anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT afhængig af faktiske toksicitet. [B]

BEAM foretrækkes frem for andre myeloablative regimer [C]

Litteratur og evidensgennemgang

Der eksisterer 3 større randomiserede studier (95-97), som ligger til grund for anbefalingen. Randomiserede studier har undersøgt effekten Rituximab i 2.linje behandlingen (98) og sammenlignet Rituximab med Ofatumomab (94). 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 (99). Der findes flere ikke randomiserede studier og retrospektive studier. Disse er svært sammenlignelige pga. varierende populationer.

Parma studiet (95) 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 (97) 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 (100).

LY12trial (96) 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 (98)) 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 (94) 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 (101).

Tillæg af CD20 antistof (Rituximab eller Ofatmomab) 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 9: 2. Linje behandling, andre patienter (styrke B-D)

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

Patienter i god performance skal man overveje potentiel kurativ intenderet behandling med R-GDP, R-DHAOx, R-GemOX eller R-ICE [B].

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

Et prospektivt fase II studie med GemOx (n=32) (102), viste ORR på 43% og median PFS 9,1 mdr, med OS og PFS 41% og 29% efter 12 mdr. I LyMA studiet (MCL) har R-DHAOx medført en 92 % 4 års OS som induktionsbehandling inden HDT forløb og bedre end andre R-DHA +platin derivat kombinationer (103). I et mindre single center studie blev vist at R-DHAOx i R/R DLBCL efter 2 serier gav ORR 60%, CR 49% median OS 30,5 mdr. og 3 års OS 40,5% (104).

To retrospektive studier (36, 98) med bendamustin har vist ORR på 50-55%, median PFS 4-8 mdr.

Et mindre prospektivt Fase III studie (105) 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 (106). Endelig har Lenalidomid i et retrospektivt studie (107) har vist effekt ved non-GCB subtype. OOR 65%, median PFS 15 mdr.

Rationale (Anbefaling 8 & 9)

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, komorbiditet, erfaringer fra tidligere behandlinger og patientens ønsker. Disse forhold er afgørende for hvilken behandling der bør tilbydes. Nedenstående skitserer mulighederne

- Mulighed for inklusion i 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 1. linjebehandling, kan R-CHOP, R-CEOP, R-CVP overvejes under hensyntagen til kumuleret antracyklindosis.

- Sygdomskontrollerende behandling med enkeltstof behandling eller peroral CCVP.
- Palliativ behandling.
- Stråleterapi ved lokalt recidiv.

Anbefaling 10: 3.+ Linje behandling (Styrke A-D)

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

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter autolog transplantation, hvis sygdommen er kemosensitiv [A], se anbefaling 12.

CAR-T er en effektiv behandling for patienter, der er refraktære for 2. eller senere linje behandling eller har recidiv efter autolog ASCT, se anbefaling 11 [B].

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

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 Komorbiditet, der udelukker intensive terapeutiske tilgange. Der findes ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linje behandling af DLBCL.

Litteratur og evidensgennemgang

SCHOLAR-1 (108) 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 (99), CEOP (93), CVP (37) eller GemOx (102). Alternativt enkeltstof behandling med: Gemcitabin (99), Pixantrone (106), Bendamustin (36), Lenalidomid (107) (pt. kun godkendt til MCL). Desuden anvendes ofte peroral CCVP med eller uden rituximab.

Polatuzumab er godkendt i EMA til behandling af relaps/refraktær diffus storcellet B-cellelymfom (DLBCL), i kombination med bendamustin og rituximab til relaps pt, som ikke er kandidater til HDT (109). Med en median follow på 22 måneder fandtes en PFS på 9,5 mdr vs 3,7 mdr (HR 0.36 (0,21- 0,63)) og OS på 12,4 vs 4,7 mdr (HR 0.42(0,24 – 0,75)). Pt er polatuzumab imidlertid ikke godkendt af medicinerådet.

Tafasitamab blev i 2021 EMA godkendt i kombination med lenalidomid efterfulgt af tafasitamab monoterapi ved r/r DLBCL pt, som ikke er egnede til HDT(116). Efter > 35 mdr follow up var median PFS 11,6 mdr (6,3-45,7) og median OS var 33,5 mdr (18,3- ej målbar). 3-års overlevelsen for pt. som opnåede CR var 84%. Pt. er tafasitamab endnu ikke vurderet af medicinerådet.

Anbefaling 11: CAR-T celle behandling (Styrke B)

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

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.

Der er ingen etableret standardbehandling for patienter, som er refraktære for kemoterapi eller recidiverer efter autolog stamcelletransplantation, og de har meget dystre prognose med traditionel kemo-immunoterapi. Der findes ingen direkte sammenligning mellem CAR-T celle behandling og traditionel immunkemoterapi. SCHOLAR-1 studiet (108), hvor man har lavet en opgørelse over behandlingsresultater for samme patientkohorte baseret på poolede data fra to fase III kliniske studier og to registre, 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.

Der er tre produkter godkendt til behandling af recidiverende/refraktært DLBCL hos voksne af FDA og EMA. Axi-xel, tisa-cel og liso-cel er godkendt af EMA. Medicinrådet har imidlertid ikke godkendt CAR T-celle behandling som standardbehandling til denne patientgruppe. Der anbefales at søge tilladelse hos Den Regionale Lægemiddelkomité til behandling af patienter, der er kandidater til CAR T-celle behandling, som er vurderet egnet til behandlingen af det nationale CAR-T udvalg under DLG.

Litteratur og evidensgennemgang

FDA har godkendt Yescarta på basis af ZUMA-1 studiet (110), 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 kemo-immunoterapi og svigt af den sidste behandling eller have recidiv indenfor 12 mdr. efter autolog stamcelletransplantation. Bridging terapi var ikke tilladt.

ZUMA-1 studiet (110) 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. Efter 27 mdr median FU median duration of response var 11,1 mdr, median PFS var 5,9 mdr median OS var ikke nået endnu. Der var to behandlingsrelaterede dødsfald. Langtidsopfølgning viser, at der er meget få relaps efter 1 år. Ved mere end 4 års median follow-up, median OS er 25,8 mdr og 4 års overlevelseshastighed er 44% (108).

Kymriah blev godkendt på basis af Juliet studie (111). 165 patienter blev inkluderet i studiet, hvoraf 111 har modtaget tisa-cel infusion. Bridging var tilladt. ORR var på 52%, CR rate på 40 %. Median FU er 13,9 mdr.

Real-world data både fra USA og Europa, fra patienter behandlet udenfor kliniske protokoller med kommercielt tilgængelig Yescarta og Kymriah viser lignede response rate som i kliniske studier, på trods af at ca. 40% af patienter ikke opfyldte inklusionskriterier, primært pga nedsat organfunktion. Toksicitet var også sammenlignelig med det, man har observeret i kliniske studier (112).

Den tredje CAR T-celle product, liso-cel, blev godkendt på baggrund af Transcend studiet i 2019 (113); 344 blev leukaferet, 269 patienter har modtaget liso-cel. Patienterne havde modtaget median 3 (1–8) tidligere linjer systemisk behandling, med 260 (97%) pt. som havde modtaget mindst 2 behandlingslinjer. 112 (42%) patienter var 65 år eller ældre, 181 (67%) var kemoterapi-refraktære, og 7 (3%) havde sekundær CNS involvering. Median follow-up for OS for de 344 patienter som var blevet leukafereret var 18,8 måneder (95% CI 15·0–19·3). Ud af 256 evaluerbare patienter opnåede 186 (73%, 95% CI 66·8–78·0) et respons med patienter i komplet remission på 136 (53%, (46·8–59·4)). DOR ved 12 mdr var 54%, median PFS 6,8 mdr, median OS 21 mdr. Dette produkt ser ud til at have lavere CRS og neurotoksitet og nogle patienter blev behandlet ambulant.

En meta-analyse af CAR T-celle studier har man evalueret 419 patienter med B-celle NHL (114). Median FU var 19,6 mdr, pooled ORR 69% og CR rates 49%. 306 patienter havde de novo DLBCL eller tFL. ORR var 68% og CR rate for 46%. PFS var rapporteret for 234 patienter, og ved 12 mdr var PFS 43%. OS blev rapporteret for 317 patienter, og OS ved 12 mdr var 58%.

Der er en stigende mængde real-world data både fra USA og Europa fra patienter, der blev behandlet udenfor kliniske protokoller med kommercielt tilgængelig Yescarta og Kymriah. Real world data viser lignede response rate som i kliniske studier, på trods af at en del af patienter ikke opfylder inklusionskriterier, primært pga nedsat organfunktion. Toksicitet er også sammenlignelig med det, man har observeret i kliniske studier. Den største opgørelse er fra 17 CAR T centre fra USA. 298 patienter blev leukaferet, 275 har modtaget Yescarta. 43% af patienter opfyldte ikke inklusionskriterie til ZUMA-1 protokol. ORR CR var 82 og 64%, median PFS 8,3 mdr og median OS var ikke nået ved en median 12,9 mdr opfølgning. I en anden opgørelse har man samlet data fra 7 amerikanske centre på 122 patienter, hvoraf 62 % ikke opfyldte inklusionskriterie for ZUMA-1. ORR og CR rate var 70 og 50% og median DOR og PFS var 11,1 mdr og 4,5 mdr, og 67 % af patienter var i live efter 12 mdr (115). En fransk opgørelse over 61 patienter behandlet med Yescarta eller Kymriah finder ORR og CR rate på 63 og 48 %. Det var ingen signifikant forskel mellem Yescarta og Kymriah hverken i effekt eller toksicitet (116). En spansk opgørelse over 61 patienter behandlet med Kymriah, fandt men ORR og CR rate på 60 og 32% og PFS var 3 mdr (117).

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 (CRS), samt neurologiske bivirkninger i forbindelse med behandlingen. 1-17 % af patienter (lavest for liso-cel) oplever alvorlige, grad 3-4 CRS, som har krævet behandling på intensiv afdeling. Alvorlige, grad 3-4 neurologiske bivirkninger sås hos 13-28% af patienter. CRS behandles med IL-6 antistof (tocilizumab) og binyrebarkhormon. Bivirkningerne er reversible og de fleste patienter, som opnår respons på behandling, bliver raske og arbejdsdygtige igen (112).

Anbefaling 12: 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 komorbiditet. [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 allogen 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 allogen 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 identificerede 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 (118).

Anbefaling 13: 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 [B]
Antibiotisk profylakse:	Pneumocystis Jirovici Pneumoni (PJP) profylakse: Ved anvendelse af CHOP som 14-dages regime, og hos ældre (≥65) uanset behandlings 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) anbefales G-CSF ved CHOP eller mere intensive behandlings regimer [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]
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på overstået hepatitis B infektion skal monitorering for hepatitis B sygdomsaktivitet og forebyggende antiviral behandling ske i henhold til de til en hver tid gældende nationale/lokale guidelines i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling [A]
Kalk og D-vitamin	Tillæg af kalk og D-vitamin anbefales ved samtidig Prednisolon behandling. [A]

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 (119, 120) samt hos ældre (≥ 65) uanset behandlings regime.

G-CSF er ligeledes obligat ved 14-dages regimerne, og anbefales hos ældre (>65) ved CHOP eller mere intensive behandlings regimer som primær profylakse (121), 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 (122): 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 (123).

Det er velkendt at patienter med eksisterende eller tidligere Hepatitis B har signifikant øget risiko for reaktivering og ubehandlet i risiko for at udvikle et fatalt forløb. Der henvises til eksisterende retningslinjer fra de videnskabelige selskaber (116).

Patienter der initierer systemisk glukokortikoid-behandling har en markant øget risiko for osteoporose og knoglefrakturer, og bør derfor samtidig sikres en daglig indtagelse af calcium på minimum 800 mg og vitamin D 20-40 mikrogram⁽¹²⁴⁾. To danske studier har vist, at DLBCL pt. er i øget risiko for osteoporotiske events ved 1. linjebeh. med R-CHOP (125, 126).

Anbefaling 14. Radioterapi af DLBCL patienter (Styrke B)

Det anbefales at konsoliderende strålebehandling overvejes til patienter med metabolisk aktiv restsygdom, 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

Stadium I-II:

Stråleterapi skal overvejes hos patienter som får R-CHOP x 3 eller mindre intensiv kemoterapi. Hos patienter som behandles med mere omfattende kemoterapi overvejes Strålebehandling hvis der ved endt kemoterapi er metabolisk aktivt restlymfom (Deauville 4 – 5).

Strålebehandlingen gives som beskrevet i Guidelines fra The International Lymphoma Radiation Oncology Group (127). Target for Strålebehandlingen er de primært involverede lymfeknuder. Der gives 2 Gy x 15- 20, 5 F/W.

Patienter med avanceret sygdom (stadium III-IV):

Strålebehandling af lokaliserede PET positive restforandringer efter R-kemoterapi giver høj chance for sygdomsfri overlevelse. Selvom det ikke vides om dette giver overlevelsesgevinst (93), skal Strålebehandling overvejes hos patienter med et enkelt PET-positivt restlymfom (GTV) efter primær kemoterapi. Der gives 2 Gy x 20, 5 F/W. Hos patienter med refraktær sygdom, som ikke er kandidater til mere aggressiv systemisk behandling, kan dosis op til 55 Gy overvejes (10).

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 (5, 11, 19, 22). Derfor har Strålebehandling i Danmark været betragtet som standard of care i denne situation, men der er nu en bevægelse hen mod Strålebehandling vejledt af EOT-PET også hos denne gruppe (10) så Strålebehandling må overvejes:

Mod initielt bulky sygdom eller non nodal involvering hos patienter med avanceret (stadium III-IV) sygdom med FDG-PET positivt restlymfom (Deauville 4 – 5). Der gives 2 Gy x 15-20, 5 F/W mod området med initialt bulky sygdom, behandlingen gives som beskrevet i Guidelines fra The International Lymphoma Radiation Oncology Group (10).

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. For at standardisere behandlingen er der udfærdiget internationale guidelines for udførelsen af Strålebehandling (118).

Ældre: Strålebehandling gives efter samme retningslinjer 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 (10).

Strålebehandling i forbindelse med HSCT: Patienter, der er kandidater til Høj dosis 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 (128).

Særlige Topografiske lokaliseringer:

Primært mediastinalt B-celle lymfom: Behandlingen planlægges fuldstændig efter sammen principper som CS I-II lymfom i øvrigt. Planlægning i dyb inspiration må overvejes. Dosis vil som regel være 2 Gy x 20, 5 fr per uge

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 (129) og Strålebehandlingen er vist at være forbundet med bedre OS (130).

Almindelig anvendt dosis er til kontralaterale testis er 30 Gy hvis den ramte testikel er fjernet (118).

DLBCL, Leg type: Ved lokaliseret sygdom gives Strålebehandling til det involverede område efter kemoterapi (R-CHOP) (131). 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 strålefelter, også ved recidiv. Der foreligger ikke evidens for optimal dosis af Strålebehandling men en dosis på 35 – 40 Gy er anvendt (117).

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 stadietopografi (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) (119). Ved progredierende neurologiske symptomer skiftes behandling, såfremt neurokirurgisk intervention ikke er mulig, henvises til akut Strålebehandling.

Patienter der tidligere er behandlet med kemoterapi:

Påbegynd omgående tablet prednisolon 150 mg x 1 (evt. solumedrol 120 mg i.v). Såfremt neurokirurgisk intervention ikke er mulig, påbegyndes Strålebehandling med det samme.

Anbefaling 15: Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (Styrke B-D)

Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT 4 til 8 uger efter afsluttet kemoterapi, eller 2-3 måneder efter afsluttet Strålebehandling* [B]
Opfølgning for patienter som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 2 år. Der anbefales ingen opfølgende rutine scanninger for patienter som har opnået CR [C]
For patienter, hvor responseevaluering (EOT-PET/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]
Opfølgning for relapspatienter som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 4 år. Der anbefales ingen opfølgende rutine scanninger for patienter som har opnået CR. [C]

*Patienter som ved interim PET/CT har opnået CR, og som efterfølgende kun har modtaget en enkelt serie yderligere, kan EOT-PET/CT udelades.

Patienter med follikulært lymfom grad 3B følges som anført i retningslinjer for follikulært lymfom.

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 (132).

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.

Ved fremmøde til kontrol efter endt behandling skal der være fokus på tidlig opsporing af relaps samt fokus på opsporing og behandling af senfølger. Jævnfør "Pakkeforløb for lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi" (121) kunne tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger som fx kommunal rehabilitering og genoptræningsplaner ved behov.

I hver enkelt Region er der adgang til en specialiseret palliativ funktion, der kan konsulteres og hvortil patienter med komplicerende problemstillinger kan henvises.

Der bør foreligge aftaler vedrørende samarbejdet mellem egen læge og den enkelte afdeling så patienten oplever en glidende overgang mellem sektorerne, med en veldefineret forløbsansvarlig fagperson på alle tidspunkter, så patienten oplever sammenhæng i sundhedsvæsenet.

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, 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;75:195-203.
3. Hedstrom G, Hagberg O, Jerkeman M, Enblad G, Swedish Lymphoma Study G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma - a population-based study. *Acta Oncol*. 2015;54(6):916-23.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-22.
6. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. 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;26(14):2258-63.
7. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131(2):174-81.
8. V. Pöschel GH, 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. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, 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(1):21-6.
10. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, Scott DW, Srour L, Gerrie AS, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2021;137(7):929-38.
11. Pfreundschuh M MN, Ziepert M, Altmann B, Dreyling MH, Borchmann P, Luminari S, Witzens-Harig M, Dierlamm J, Haenal M, Truemper L, Metzner B, Lengfelder E, Keller UB, Ruebe C, Berdel C, Schmitz N, Held G, Poeschel V. Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients: results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA. *J Clin Oncol*. 2018;36(15).
12. Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):3003-11.
13. Kuitunen H, Kaprio E, Karihtala P, Makkonen V, Kauppila S, Haapasaari KM, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence of CNS relapse in patients with high-risk diffuse large B cell/follicular grade 3B lymphoma. *Ann Hematol*. 2020;99(8):1823-31.

14. Schmitz C, Rekowski J, Muller SP, Farsijani N, Hertenstein B, Franzius C, et al. Impact of complete surgical resection on outcome in aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with immunochemotherapy. *Cancer Med.* 2020;9(22):8386-96.
15. Barraclough A AM, Ettrup MS, Bishton M, van Vliet C, Farinha P, Gould C, Birch S, Sehn LH, Sovani V, Ward MS, Augustson B, Biccler J, Connors JM, Scott DW, Gandhi MK, Savage KJ, El-Galaly T, Villa D, Cheah CY. COO and MYC/BCL2 status do not predict outcome among patients with stage I/II DLBCL: a retrospective multicenter study. *Blood Adv.* 9 Jul 2019;3(13):2013-21.
16. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381(9880):1817-26.
17. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):525-33.
18. Vidal L, Shpilberg O, Gurion R, Monsef I, Raanani P, Ram R, et al. CHOP-like-14 compared to CHOP-like-21 for patients with aggressive lymphoma--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2016;55(1):77-84.
19. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, 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.
20. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2024-34.
21. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B, D'Amore FA, Koene HR, de Jongh E, et al. Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3377-87.
22. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):634-41.
23. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1250-9.
24. Gang AO, Pedersen MO, Knudsen H, Lauritzen AF, Pedersen M, Nielsen SL, et al. 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(7):2039-46.
25. Melen CM, Enblad G, Sonnevi K, Junlen HR, Smedby KE, Jerkeman M, et al. Chemotherapeutic intensity and survival differences in young patients with diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol.* 2016;175(4):614-22.
26. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Ferme C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9806):1858-67.
27. Bartlett NL WW, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, Polley MC, Pitcher BN, Cheson BD, Kahl BS, Friedberg JW, Staudt LM, Wagner-Johnston ND, Blum KA, Abramson JS, Reddy NM, Winter JN, Chang JE, Gopal AK, Chadburn A, Mathew S, Fisher RI, Richards KL, Schöder H, Zelenetz AD, Leonard JP. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large

- B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *Clin Oncol*. Jul 20 2019;37(21):1790-9.
28. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2717-24.
 29. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*. 2012;97(5):758-65.
 30. Sonnevi K, Wåsterlid T, Melén C, Harrysson S, Smedby K, Wahlin B. Survival of very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma according to treatment intensity in the immunochemotherapy era: a Swedish Lymphoma Register study. *British Journal of Haematology*. 2020;192.
 31. 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.
 32. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, 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 Oncol*. 2011;12(5):460-8.
 33. Oberic L, Peyrade F, Puyade M, Bonnet C, Dartigues-Cuilleres P, Fabiani B, et al. Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Compared With Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Plus Lenalidomide in Diffuse Large B-Cell Lymphoma for Patients Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1203-13.
 34. Storti S, Spina M, Pesce EA, Salvi F, Merli M, Ruffini A, 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. *Haematologica*. 2018;103(8):1345-50.
 35. Laribi K, Denizon N, Bolle D, Truong C, Besançon A, Sandrini J, 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(10):1705-14.
 36. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, 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(3):664-70.
 37. Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, Villa D, Gerrie AS, Scott DW, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood*. 2020;136(24):2803-11.
 38. Vassilakopoulos TP, Papageorgiou SG, Angelopoulou MK, Chatziioannou S, Prassopoulos V, Karakatsanis S, et al. Positron emission tomography after response to rituximab-CHOP in primary mediastinal large B-cell lymphoma: impact on outcomes and radiotherapy strategies. *Ann Hematol*. 2021;100(9):2279-92.
 39. Melani C, Roschewski M, Wilson WH. End-of-treatment and serial PET imaging has prognostic value and clinical utility in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R - Response to Adams et al. *Haematologica*. 2018;103(8):e382.
 40. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol*. 2018;180(4):534-44.
 41. Wasterlid T, Hasselblom S, Joelsson J, Weibull CE, Rassidakis G, Sander B, et al. Real-world data on treatment and outcomes of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):100.
 42. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, Hsu JJ, Ackerman AM, Dal Cin P, et al. 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 Surg Pathol*. 2010;34(3):327-40.

43. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124(15):2354-61.
44. Friedberg JW. Double hit diffuse large B-cell lymphomas: diagnostic and therapeutic challenges. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1):9.
45. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166(6):891-901.
46. Pedersen MO, Gang AO, Poulsen TS, Knudsen H, Lauritzen AF, Nielsen SL, et al. 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;89(1):63-71.
47. Petrich AM, Nabhan C, Smith SM. MYC-associated and double-hit lymphomas: a review of pathobiology, prognosis, and therapeutic approaches. *Cancer*. 2014;120(24):3884-95.
48. Schiefer AI, Kornauth C, Simonitsch-Klupp I, Skrabs C, Masel EK, Streubel B, et al. 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*. 2015;94(52):e2388.
49. Dunleavy K. Aggressive B cell Lymphoma: Optimal Therapy for MYC-positive, Double-Hit, and Triple-Hit DLBCL. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(12):58.
50. Copie-Bergman C, Cuilliere-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 2015;126(22):2466-74.
51. Green TM YK, 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*; Okt 1 2012. 3460-7 p.
52. Cohen JB, Geyer SM, Lozanski G, Zhao W, Heerema NA, Hall NC, et al. 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;120(11):1677-85.
53. Kuhn A, Cunningham D, Counsell N, Hawkes EA, Qian W, Smith P, et al. 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;28(7):1540-6.
54. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2260-7.
55. Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, Cook JR, Couban S, Leonard JP, et al. 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;174(5):686-91.
56. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-9.
57. Sun H, Savage KJ, Karsan A, Slack GW, Gascoyne RD, Toze CL, et al. 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;15(6):341-8.
58. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, et al. 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. *British Journal of Haematology*. 2015;170(4):504-14.

59. Chen AI, Leonard JT, Okada CY, Gay ND, Chansky K, Fan G, et al. Outcomes of DA-EPOCH-R induction plus autologous transplant consolidation for double hit lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1884-9.
60. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015;168(5):654-62.
61. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3119-28.
62. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. 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;113(17):3896-902.
63. Ghose A, Kundu R, Latif T. Prophylactic CNS directed therapy in systemic diffuse large B cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(3):292-303.
64. Kansara R, Villa D, Gerrie AS, Klasa R, Shenkier T, Scott DW, 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;179(3):508-10.
65. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, 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;34(26):3150-6.
66. El-Galaly TC, Cheah CY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, Sehn LH, 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;175(5):876-83.
67. Orellana-Noia VM, Reed D, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 2021.
68. Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):578-86.
69. El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, Nowakowski GS, Kansara R, Savage KJ, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2018;93:57-68.
70. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJ, Arras M, Bellio L, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*. 2012;120(16):3222-8.
71. Alvarez R, Dupuis J, Plonquet A, Christov C, Copie-Bergman C, Hemery F, et al. Clinical relevance of flow cytometric immunophenotyping of the cerebrospinal fluid in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1274-9.
72. Kridel R, Telio D, Villa D, Sehn LH, Gerrie AS, Shenkier T, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2017;176(2):210-21.
73. Sancho JM, Orfao A, Quijano S, Garcia O, Panizo C, Perez-Ceballos E, et al. Clinical significance of occult cerebrospinal fluid involvement assessed by flow cytometry in non-Hodgkin's lymphoma patients at high risk of central nervous system disease in the rituximab era. *Eur J Haematol*. 2010;85(4):321-8.

74. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica*. 2011;96(7):1002-7.
75. Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2236-44.
76. Murawski N, Held G, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Hanel M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood*. 2014;124(5):720-8.
77. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, Cavallo F, Jin J, Martelli M, et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood*. 2019;133(9):919-26.
78. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(7):1914-24.
79. Leppa S, Jorgensen J, Tierens A, Meriranta L, Ostlie I, de Nully Brown P, et al. Patients with high-risk DLBCL benefit from dose-dense immunochemotherapy combined with early systemic CNS prophylaxis. *Blood Adv*. 2020;4(9):1906-15.
80. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127(18):2182-8.
81. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):764-71.
82. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(18):4283-90.
83. Wilson MR, Eyre TA, Martinez-Calle N, Ahearne M, Parsons KE, Preston G, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: an analysis of toxicity and impact on R-CHOP delivery. *Blood Adv*. 2020;4(15):3586-93.
84. al. Le. High-Dose Methotrexate Is Not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: An International Retrospective Study of 2300 High-Risk Patients. *Blood*. 2021(138).
85. al. We. Early Integration of High Dose Methotrexate to Frontline DLBCL Therapy Does Not Impact CNS Relapse Compared to End of Treatment Delivery: A Multicentre International Analysis of 1384 Patients. *Blood*. Nov 2021;138.
86. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schluter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*. 2005;112(24):3754-62.
87. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
88. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
89. Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clin Cancer Res*. 2013;19(7):1660-9.
90. Moccia AA, Schaff K, Freeman C, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv*. 2021;5(5):1483-9.

91. Prusila REI, Peroja P, Jantunen E, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuitinen O. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: Replacing doxorubicin with either epirubicin or etoposide (VP-16). *Hematol Oncol*. 2019;37(2):136-42.
92. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, Lenoci M, Battista M, Molinari AL, 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):2174-80.
93. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-5.
94. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccini W, Hirschaud E, 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;29(31):4079-87.
95. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, 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;32(31):3490-6.
96. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardesna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544-51.
97. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MH, et al. 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(2):537-43.
98. Salles GA, Jurczak W, Andorsky DJ, Quick DP, Singer JW, Singh SB, et al. 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;138(5189).
99. Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1046-53.
100. Dhanapal V, Gunasekara M, Lianwea C, Marcus R, De Lord C, Bowcock S, et al. Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab; a retrospective, multicentre study. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(9):1-9.
101. Tessoulin B CD, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, Damaj G, Ribrag V, Gressin R, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Lemonnier F, Maisonneuve H, Joubert C, Van Den Neste E, Lamy T, Tilly H, Moreau A, Hermine O, Le Gouill S. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. Jul 2021;56(7):1700-9.
102. Manconi L, Coviello E, Canale F, Giannoni L, Minetto P, Guolo F, et al. Dexamethasone, oxaliplatin and cytarabine (R-DHAOx) as salvage and stem cells mobilizing therapy in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(1):84-90.
103. Hong JY, Yoon DH, Suh C, Kim WS, Kim SJ, Jo JC, et al. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2018;97(8):1437-43.
104. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. 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;13(7):696-706.
105. Czuczman MS, Trneny M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, et al. 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;23(15):4127-37.
 106. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8.
 107. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155-65.
 108. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2021.
 109. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, 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;25(1):285-95.
 110. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531-44.
 111. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396(10254):839-52.
 112. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* 2016;174(2):235-48.
 113. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. 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.
 114. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414-24.
 115. Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, Bailen R, Lopez Corral L, Sanchez JM, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2021;10(10):3214-23.
 116. Weis et al. Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion. 2018.
 117. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Baliva G, Rupoli S, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2006;24(9):1376-82.
 118. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):11-31.
 119. Crawford J, Caserta C, Roila F, Group EGW. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v248-51.
 120. 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;116(12):1643-51.

121. Goenaga Vazquez Y, Cabanillas F, Concepcion JR, Diaz 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*. 2019;19(3):e153-e8.
122. Selskab DE. Dansk Endokrinologisk Selskab's nationale behandlingsvejledning for "Glukokortikoid-induceret Osteoporose" 2022 [Available from: <https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/4-glukokortikoid-induceret-osteoporose/>].
123. Svendsen P, Shekhrjka N, Nielsen KL, Vestergaard P, Poulsen MO, Vistisen AK, et al. R-CHOP(-like) treatment of diffuse large B-cell lymphoma significantly reduces CT-assessed vertebral bone density: a single center study of 111 patients. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1105-13.
124. Baech J HS, Jakobsen LH, Øvlisen AK, Severinsen MT, de Nully Brown P, Vestergaard P, Frederiksen H, Jørgensen J, Starklint J, Josefsson P, Hammer T, Clausen MR, Torp-Pedersen C, Jensen P, El-Galaly TC. *Leuk Lymphoma*. Jun 2020;61(6):1345-54.
125. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderroth J, Mylam KJ, Molin D, et al. 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;173(2):236-44.
126. Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hubel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):119-26.
127. Bobillo S, Joffe E, Lavery JA, Sermer D, Ghione P, Noy A, et al. Clinical characteristics and outcomes of extranodal stage I diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood*. 2021;137(1):39-48.
128. Berger MD, Trelle S, Büchi A, Jegerlehner S, Ionescu C, Chapelle T, et al. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. *Haematologica*. 2020;106:haematol.2020.249680.
129. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, International Lymphoma Radiation Oncology G. 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(1):32-9.
130. Fleury I, Amorim S, Mounier N, Coiffier B, Dupuis J, Tilly H, et al. 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;56(7):2025-31.
131. Kolstad A, Holte H, Fossa A, Lauritzsen GF, Gaustad P, Torfoss D. Pneumocystis jirovecii pneumonia in B-cell lymphoma patients treated with the rituximab-CHOEP-14 regimen. *Haematologica*. 2007;92(1):139-40.
132. Doderio A, Guidetti A, Marino F, Tucci A, Barretta F, Re A, et al. Dose-Adjusted Epoch and Rituximab for the treatment of double expressor and double hit diffuse large B-cell lymphoma: impact of TP53 mutations on clinical outcome. *Haematologica*. 2021.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (udført i august 2021)
Relevante artikler er gennemgået af arbejdsgruppen.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået forfatterne. Hver enkelt forfatter har gennemgået litteraturen indenfor det kapitel som man har haft hovedansvaret for. Der er lagt vægt på review artikler og randomiserede studier med betydning for behandlingsvalg, hvor det har været tilgængeligt.
Se søgestrategi i bilag 1.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af DLBCL udvalget under DLG, tiltrådt i nuværende form af DLG plenum afholdt 26. oktober 2021. Der er ud fra den angivne evidens vurderet fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger.

Interessentinvolvering

Der har ikke været eksterne parter involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Den kliniske retningslinje har været forelagt den nationale lymfomgruppe gruppe DLG på plenummøde 26/10-21, hvor alle danske hæmatologiske afdelinger er repræsenteret.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i denne retningslinje syntes at udløse betydelig merudgift.

Forfattere og habilitet

- Peter de Nully Brown, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet (Formand)
Interessekonflikter: Consultancy fees fra Novartis og Incyte.
- Tarec El-Galaly, Hæmatologisk afdeling, Aalborg.
Interessekonflikter: Speakers fee abbvie, tidligere ansættelse Roche
- Judit Jørgensen, Hæmatologisk afdeling, Aarhus
- Interessekonflikter: Consultancy fees fra Gilead, Roche, Novartis, Incyte, BMS og Orion.
- Michael Rost Clausen, Hæmatologisk afdeling, Vejle
Interessekonflikter: Consultancy fees fra Janssen, Abbvie og Genmab
- Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk afdeling, Odense
Ingen interessekonflikter.

- Dorte Tholstrup, Hæmatologisk afdeling, Roskilde
Ingen interessekonflikter.
- Anne Ortved Gang, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
Ingen interessekonflikter.
- Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet
- Stephen Hamilton Dutoit, Patologisk afdeling, Århus

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Flere af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer, inklusiv DLBCL, registreres løbende i den landsdækkende kvalitetsdatabase LYFO. I årsrapporterne er indikatorerne udviklet til at monitorere udredning og behandling af sygdommen. Sammen med kræftpakkeforløbene visualiseres evt. forskelle de enkelte afdelinger imellem. Anbefaling 2 og anbefaling 6 har de seneste år været monitoreret i indikator 15 (anvendelse af anti CD20 antistof) og indikator 16 (Anvendelse af CNS profylakse). Dette har de seneste par år sat fokus på om anvendelsen har været korrekt og ensartet landet over. Dansk lymfomgruppe vurdere løbende behov for nye indikatorer, og det forventes at der vil ske udskiftning af enkelte indikatorer som kan sætte fokus andre steder i patientforløbene. Det anbefales fortsat at monitorere overlevelsen, og mortaliteten idet de afspejler det samlede resultat af behandlingen på de enkelte afdelinger, og afvigelser har historisk set ført til audit af patientgrundlaget mhp. at evaluere om patienterne er behandlet efter gældende forskrifter

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

For perioden fra 1. januar 1990 og frem er følgende søgestreng benyttet i pubmed: ("*Diffuse Large B-cell Lymphoma* "[Mesh] OR "*High Grade lymphoma*"[ti] OR "*DLBCL*"[ti] AND ((*Clinical Trial*[ptyp] OR *Meta-Analysis*[ptyp] OR *Review*[ptyp]) AND (*English*[lang] OR *Danish*[lang]))):

Denne søgning resulterede i 103 referencer, som er gennemgået af medlemmer af arbejdsgruppen: Dette resulterede i yderligere 30 relevante studier som er inkluderet i referencelisten.

Bilag 2 – Ældre – vurdering af skrøbelighed

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 Assesment)
- 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 Assesment (CGA), som anvendes i geriatrien, men som ikke er tilstrækkeligt valideret hos hæmatologiske patienter og i øvrigt sjældent er praktisk anvendeligt i daglig klinik (25, 26). Der kan ikke på de foreliggende data anbefales specifikke scoringssystemer, som kan guide behandlingsstrategien hos ældre patienter med DLBCL.

Bilag 3 - Forkortelser

18F-FDG	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose
95% CI	95% confidence interval
ADL	Activities of daily living
CHOP	Cyclofosfamid, adriamycin, oncovin, prednison
CHOEP	Cyklofosfamid, adriamycin, oncovin, etoposid, prednison
CNS	Central nerve system
CNS-IPI	IPI tillagt værdien 1 ved involvering af nyre el binyre
CR	Komplet respons
CRS	Cytokin release syndrom
CT	computed tomography
DEL	Double expressor
DHAP	Dexametason, cytarabin, cisplatin,
DHL	Double Hit Lymfom
DLCBL	Diffuse large B-cell lymphoma
DOR	Responsvarighed
DS	Deauville scala (1-5)
ECOG performance status	Eastern Oncology Group performance status
EPOCH	Cyklofosfamid, 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
HSCT	Hæmopoietisk stamcelle transplantation
HZ	Herpes Zoster
ICE	Ifosfamid, carboplatin, etoposid
IF-RT	Strålebehandling mod involveret område
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	Tid til progression

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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