



# Diffust storcellet B-celle lymfom

## Version 3.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

4. december 2023 (DLG)

#### **Administrativ godkendelse**

5. december 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. december 2025

### **INDEKSERING**

Dansk Lymfomgruppe, Lymfom, delforløb, intervention

## Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	5
1. Udredning og stadietinddeling og risikostratifikation (B) .....	5
2. Diagnostik og klassifikation (A-D) .....	7
3. Primærbehandling 18-80 år (A-B).....	7
4. Primærbehandling, ældre (>80 år) (B).....	8
5. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (B-D) .....	9
6. Primærbehandling high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 translokation (B-D) .....	9
7. Risiko for sekundær CNS-involvering, CNS-udredning ved diagnose, CNS-profylakse og behandling af samtidig systemisk og CNS-involvering (B-D) .....	10
8: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens (B) .....	12
9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv < 70 år uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL) (A-C)	12
10. 2. Linje behandling, andre patienter (B-D) .....	13
11. 3.+ Linje behandling (A-D).....	13
12. CAR-T behandling (A-B).....	14
13. Allogen transplantation (B) .....	14
14. Understøttende behandling (B-D).....	15
15. Radioterapi (B-C).....	16
16. Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D).....	16
2. Introduktion .....	18
3. Grundlag .....	19
1. Udredning og stadietinddeling og risikostratifikation (B) .....	19
2. Diagnostik og klassifikation (A-D) .....	21
3. Primær behandling 18-80 år (A-B).....	27
4. Primærbehandling, ældre (>80 år) (B).....	29
5. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (B-D) .....	31
6. Primærbehandling high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 translokation (B-D) .....	32
7. Risikostratificering for CNS-relaps, brug af CNS-profylakse og behandling af patienter med CNS involvering (B-D).....	34
8: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens (B) .....	39
9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv < 70 år uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL) (A-C)	41

10.2. Linje behandling, andre patienter (B-D) .....	42
11. 3.+ Linje behandling (A-D) .....	43
12. CAR-T behandling (A-B) .....	45
Der er behov for yderligere data for optimal udvælgelse af patienter til CAR-T behandling. ....	47
13. Allogen transplantation (B) .....	47
14. Understøttende behandling (B-D) .....	48
Litteratur og evidensgennemgang .....	49
15. Radioterapi (B-C) .....	50
16. Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D) .....	52
4. Referencer .....	55
5. Metode .....	66
6. Monitorering .....	68
7. Bilag .....	69
8. Om denne kliniske retningslinje .....	72

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
<b>Anbefaling 1</b>	Antallet af blodprøver er reduceret Knoglemarvsundersøgelse er ikke længere en rutineundersøgelse EKKO overvejes til alle patienter $\geq 65$ år før anthracyclinbehandling
<b>Anbefaling 2</b>	Nyt afsnit omkring diagnostik og klassifikation
<b>Anbefaling 3</b>	Pola-R-CHP er nævnt som en mulighed i første linje primært af hensyn til kliniske protokoller, hvor denne behandling indgår som standard
<b>Anbefaling 4</b>	R-miniCHOP anbefales som standard til patienter $\geq 80$ år
<b>Anbefaling 5</b>	Uændret
<b>Anbefaling 6</b>	Double hit er begrænset til samtidig MYC og BCL2 translokation Da-EPOCH eller BIOCHIC anbefales som standardbehandling ved stadie III-IV double hit lymfom
<b>Anbefaling 7</b>	IT-behandling anbefales ikke som en standardbehandling til CNS-profylakse med undtagelse af udvalgte patienter med testikelinvolvering Højdosis ARAc anbefales ikke længere som CNS-profylakse To behandlinger er fremhævet til behandling af patienter med systemisk og CNS-involvering af DLBCL ved diagnose
<b>Anbefaling 8</b>	R-C(liposomalt doxorubicin)OP nævnes som en førstelinjebehandling til patienter med nedsat hjertepumpefunktion (EF)
<b>Anbefaling 9</b>	Indikationer for CART fremgår og tilbagefald opdeles i tidligt og sent recidiv

<b>Anbefaling 10</b>	Uændret
<b>Anbefaling 11</b>	CART, bispecifikke antistoffer og andre nye behandlingsmuligheder nævnes til denne gruppe patienter, hvor kemoterapi har begrænset effekt.
<b>Anbefaling 12</b>	Den oprindelige anbefaling 11 er ændret til et mere beskrivende baggrundsafsnit for CART
<b>Anbefaling 13</b>	Uændret
<b>Anbefaling 14</b>	Sulfotrim, valaciclovir, og pegfilgrastrim anbefales til alle patienter $\geq 60$ år
<b>Anbefaling 15</b>	Mulighed for kortere fraktionering af strålebehandling er nævnt Stråleterapis anvendelse som bridging til CART er nævnt
<b>Anbefaling 16</b>	Standardkontrolforløbet begrænset til to år med mulighed for at øge til 3 år på individuel vurdering. Fokus på at der er en kontrol med fokus på at opspore recidiver indenfor 12 måneder efter afsluttet primærbehandling (CART) Mulighed for at inddrage telefon/video/patient-reported outcomes (PRO) i kontrolforløbet

# 1. anbefalinger (Quick guide)

## 1. Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation (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.

Undersøgelse	Indhold
Hæmatopatologisk revision	<p>Diagnostik kræver repræsentativ biopsi, optimalt en excisionsbiopsi med mindre forhold ikke tillader dette.</p> <p>Diagnosen bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling.</p>
Klinisk-kemiske undersøgelser:	<p>Hb, leukocytter, differential tælling, trombocytter, retikulocytter, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium, s-albumin, IgG, IgA, IgM, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose</p> <p>Erytrocyttype (blodtype), HIV test, EBV-antistoffer, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test</p>
Billeddiagnostik	PET/CT-skanning
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	<p>Knoglemarvsundersøgelse kan i de fleste tilfælde undlades, da knoglemarvsinvolvering med DLBCL i langt de fleste tilfælde erkendes på PET/CT. Knoglemarvsundersøgelsen kan vise discordant lymfom, men dette har ikke betydning for behandlingsvalg.</p> <p>Knoglemarvsundersøgelse bør gennemføres, hvis der trods fravær af abnormt PET/CT signal i knoglemarven alligevel er klinisk mistanke om knoglemarvsinvolvering og evt. positive fund vil have betydning for behandling/opfølgning</p>

Supplerende undersøgelser	<p><b>MR-scanning</b> af cerebrum udføres altid ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI eller involvering af testis/nyrer eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer bør MR skanning overvejes</p> <p><b>Lumbalpunktur</b> bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI eller involvering af testis/nyrer eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer bør lumbalpunkturovervejes. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt cytologi og flowcytometri.</p> <p><b>MUGA eller Ekkokardiografi</b> bør udføres ved mistanke om betydelig hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardiotoksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter <math>\geq 65</math> år</p>
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv:	<p>Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT eller scrotal bestråling er der stor risiko for varig infertilitet.</p> <p>Yngre kvinder (&lt;35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, henvises til evt. kryopræserving af ovarievæv.</p> <p>Der henvises til retningslinje på <a href="http://hematology.dk">hematology.dk</a></p>
Risikostratificering	<p>IPI og/eller <b>aaIPI</b> bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder 60+</li> <li>• <b>Stadium III-IV</b></li> <li>• <b>LDH over øvre normalgrænse</b></li> <li>• <b>Performance status &gt; 1</b></li> <li>• Mere end 1 ekstranodal manifestation</li> </ul>

## 2. Diagnostik og klassifikation (A-D)

Diagnostik og klassifikation af DLBCL bør gøres af en hæmatopatolog eller om minimum revideres/superviseres af en hæmatopatolog.

Udredning	Udredning af DLBCL skal foretages ved hjælp af klinik, morfologi, immunhistokemi og relevant genetisk undersøgelse af tumor materiale (A).
Diagnostisk materiale	Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude excideret in toto for at sikre adækvat prøvemateriale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D).  Nålebiopsier (bør være grov nål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D).
Diagnose	Diagnosen DLBCL bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling (D).
Klassifikation	DLBCL diagnosticeres efter den 2016/2017 revideret 4. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-4R), eller efter de kommende opdaterede lymfomklassifikationer (5. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-5) eller International Consensus Classification (ICC), som indtil videre er kun beskrevet i foreløbige publikationer (A).

## 3. Primærbehandling 18-80 år (A-B)

Sygdomsgruppe: DLBCL	Behandling
St. I-II, non-bulk, aalPI=0-1	R-CHOP x 4 [A]  Patienter med iPET+ tillægges IF-RT efter 4. serie R-CHOP <i>eller</i> behandles med 6 serier R-CHOP i alt [B]
St. III-IV, aalPI=1	R-CHOP x 6 [A]  Pola-R-CHP [A]*
Alle stadier, aalPI 2-3 uden komorbiditet, alder op til 65 år.	R-CHOEP-14 x 6 [B]  DA-EPOCH-R, evt. BIO-CHIC [B]  Pola-R-CHP [A]*

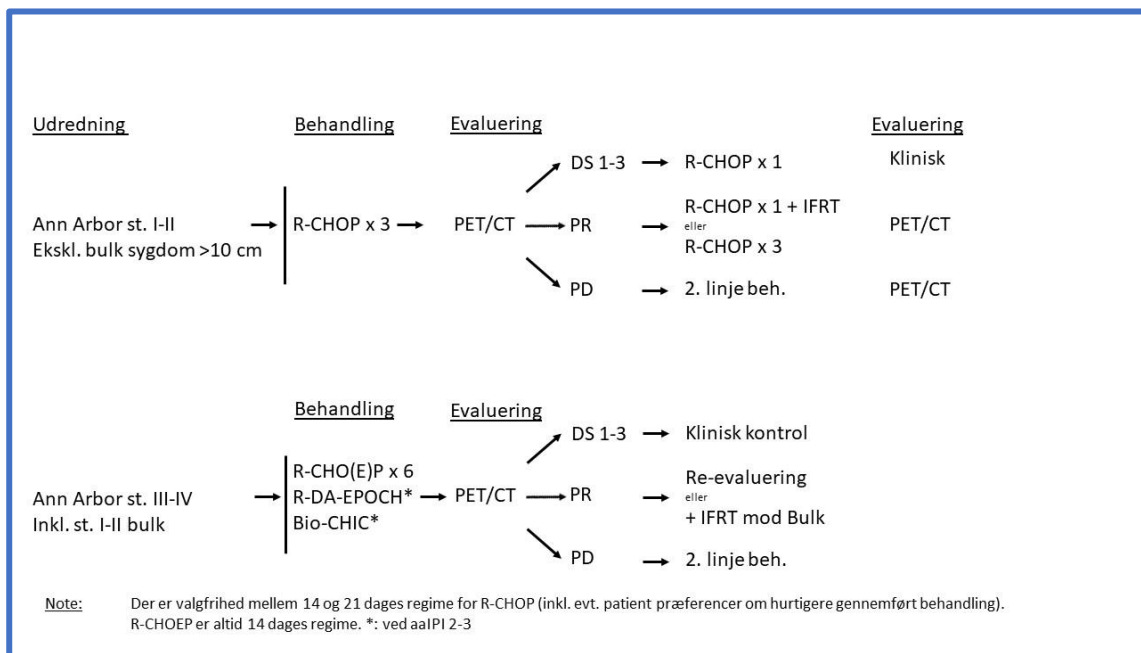


Alle stadier, aalPI 2-3, ved komorbiditet eller alder mellem 60(65)-80 år.	R-CHOP x 6 [A] Pola-R-CHP [A]*
--	-----------------------------------

\* Pola-R-CHP er ikke godkendt af Medicinrådet, men er en anerkendt førstelinjebehandling og kan f.eks. anvendes som standard i kliniske forsøg.

For retningslinje vedr. ældre (>80 år) henvises til anbefaling 4.

Figur 1: Retningslinje for 1. linje behandling af DLBCL



#### 4. Primærbehandling, ældre (>80 år) (B)

"Fit older"	R-miniCHOP *, # [B]
"Frail older"	"Best supportive care inklusive steroid og evt strålebehandling # [B]

\*Der vil være patienter ≥ 80 år, som er særligt "fite" uden væsentlig komorbiditet for hvem man kan overveje R-CHOP i 75-100% dosering.

# Strålebehandling i standard lymfom doseringer er generelt veltålt af ældre patienter og kan gives i situationer med lokaliseret sygdom, hvor immunkemoterapi vurderes ikke at kunne gennemføres i fuld dosis.

## 5. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (B-D)

Primær Behandling	<p>R-CHOEP x 6 <b>[C]</b> eller DA-EPOCH-R x 6 <b>[B]</b> eller R-CHOP14 x 6 <b>[B]</b></p> <p>R-CHOP14 gives fortrinsvis ved lav IPI uden væsentlig ekstranodal involvering samt hos patienter som vurderes ikke at kunne tolerere R-CHOEP eller DA-EPOCH-R <b>[D]</b></p> <p>Konsoliderende strålebehandling anbefales kun ved positiv eotPET med residual FDG optag svt. DS 4-5 <b>[C]</b></p> <p>Patienter med residual FDG svt DS 4 på eotPET/CT anbefales at gennemføre ny PET/CT efter 8-12 uger. Hvis FDG optaget er aftagende eller uforandret uden strukturel tilvækst vil sandsynligheden for refraktær sygdom være lav og man kan overgå til standard opfølgning uden yderligere PET/CT undersøgelser <b>[D]</b></p>
-------------------	--

## 6. Primærbehandling high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 translokation (B-D)

<p>Hvis patienten opfylder kriterier for inklusion i tilgængelige protokollerede behandlingstilbud, bør dette tilbydes <b>[D]</b></p> <p>Udenfor protokolleret behandling, anbefales til stadium III-IV intensive kemoterapiregimer, primært BIO-CHIC-behandling eller DA-EPOCH-R <b>[B]</b></p> <p>CNS-profylakse (inkluderet i BIO-CHIC) anbefales til alle patienter <b>[B]</b></p>
--

## 7. Risiko for sekundær CNS-involvering, CNS-udredning ved diagnose, CNS-profylakse og behandling af samtidig systemisk og CNS-involvering (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"> <li>• CNS-IPI <math>\geq 4</math> <i>eller</i></li> <li>• involvering af &gt; 2 ekstranodale strukturer <i>eller</i></li> <li>• involvering af testis, nyrer eller binyrer <i>eller</i></li> <li>• Indvækst hvor der billediagnostisk er mistanke om penetration til CNS eller det ikke kan udelukkes, f.eks. orbita eller næse <i>eller</i></li> <li>• High grade B-celle lymfomer med MYC translokation og BCL2 re-arrangement</li> </ul>
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"> <li>• Lumbalpunktur med cytologi og flow-cytometri</li> <li>• MR af cerebrum</li> </ul> <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>

Behandling af patienter **UDEN** dokumenteret CNS-involvering **[B]**

Patienter med MYC-translokation og BCL2 translokation bør behandles med mere intensive regimer, der inkluderer CNS penetrerende kemoterapi, hvis patienten skønnes at kunne tåle dette – se anbefaling 6

For øvrige patienter gælder:

CNS-profylakse anbefales generelt ikke med undtagelse af involvering testis og/eller nyrer og eller binyrer.

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. Ved brug af CNS-profylakse ved andre risikofaktorer end double hit og/eller nyre/binyre/testis involvering skal patientens risiko for senere CNS-involvering vejes mod den toxicitet som CNS-profylakse påfører og fravær af evidens for sikker effekt. Som CNS-profylakse anbefales:

- HD-MTX 3-3,5 g/m<sup>2</sup> x 2, dog reduceret til 1,5-2 g/m<sup>2</sup> x 2 til ældre eller patienter med labil nyrefunktion. HD-MTX kan gives interponeret mellem de første R-CHO(E)P behandlinger eller efter afsluttet R-CHO(E)P. Sidstnævnte giver mindre risiko for forsinkelser i R-CHO(E)P behandlingen.

IT-behandlinger, op til x 4 i forbindelse med R-CHOP, kan anvendes ved testisinvolvering når HD-MTX ikke tåles. Udover testislymfom, har IT-behandling ingen anerkendt effekt.

<p>Behandling af patienter <b>MED</b> dokumenteret CNS involvering <b>[B]</b></p>	<p>Patienter med involvering i CSF (cytologisk undersøgelse) og/eller billeddiagnostisk CNS-involvering 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. De primære anbefalede behandlinger er:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MATRIX/R-ICE efterfulgt af HDT (MARIETTA) (kun til yngre patienter egnede til intensiv behandling)</li> <li>• R-CHOP alternerende med HDMTX +/- Ifosfamid</li> </ul> <p>Til yngre med CNS-involvering og minimal systemisk involvering, anbefales det, at patienten behandles som et primært CNS lymfom med intensiv induktionsbehandling efterfulgt af HDT (se CNS-lymfom retningslinjer)</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>
---	---

## 8: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens (B)

<p>Der anbefales R-COPE, eller R-C(liposomalt doxorubicin)OP til DLBCL pt. med kendt venstre ventrikel ejektionsfraktion (LVEF) &lt;50 % <b>[B]</b></p> <p>For patienter med LVEF <math>\geq</math> 50% og betydelig kardiell komorbiditet eller risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom er valg af behandling en individuel vurdering <b>[B]</b></p> <p>Hos patienter med skønnet betydelig risiko for at udvikle kardiotoxicitet under anthracyclin behandling kan man tilpasse den videre behandling/opfølgning efter en individuel vurdering evt. i samarbejde med kardiolog. <b>[C]</b></p>
---

## 9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv < 70 år uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL) (A-C)

<p>Recidiv indenfor 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling</p>	<p>Til patienter under 70 år (HDT/ASCT egnede) med tidligt tilbagefald (under 12 mdr. efter afsluttet førstelinjebehandling) anbefales CAR-T behandling, hvis patienten er i god performance (0-1) og skønnes at kunne bridges med steroid alene på henvisningstidspunktet <b>[A]</b></p>
---	---

	Til øvrige patienter anbefales HDT/ASCT (se recidiv efter 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling) hvis patienten er i god almentilstand, alternativt anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10. ved væsentlig komorbiditet.
Recidiv efter 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling	Til HDT/ASCT egnede patienter anbefales remissions inducerende behandling med R-GDP, R-DHAP eller R-ICE efterfulgt af HDT med BEAM som konditioneringsregime <b>[B]</b>  Til øvrige patienter anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10 ved væsentlig komorbiditet.

## 10. 2. Linje behandling, andre patienter (B-D)

Der er ikke evidens for ét bestemt regime som 2. linje behandling af patienter, som ikke kan tilbydes kurativ HDT/ASCT eller CAR-T.

Protokolleret behandling bør tilbydes, hvis dette er muligt/tilgængeligt **[D]**

Til patienter i god performance og uden væsentlig komorbiditet kan potentiel kurativ behandling med R-GDP, R-DHAOX, R-GemOX eller R-ICE overvejes **[B]**

## 11. 3.+ Linje behandling (A-D)

Der skelnes mellem refraktær sygdom, hvor progression opstår mindre end 6 måneder efter seneste behandlingslinje, og relaps der opstår mere end 6 måneder efter seneste behandling:

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

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 12 **[B]**.

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter autolog transplantation, hvis sygdommen er kemosensitiv **[A]**, se anbefaling 13.

Patienter hvor HDT/ASCT er intenderet kan ved manglende sufficient respons efter 2-3 serier 2.linje behandling skiftes til et af de andre anbefalede 2.linje regimer.

3.linje R-kemoterapi kan overvejes når recidiv opstår mere end 18 måneder efter seneste behandling, men vil kun sjældent have længerevarende effekt ved kortere remissionsvarighed. Ved tidligt recidiv bør kemofrie

behandlinger overvejes, herunder CAR-T, bispecifikke antistoffer og andre nye terapier (ikke godkendte af medicnrådet, skal ansøges hos regionale lægemiddelkomiteer)

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

## 12. CAR-T behandling (A-B)

2.linje behandling, recidiv < 12 mdr: Yescarta og Breyanzi er godkendt til af EMA og FDA. (styrke A). Yescarta er godkendt af Medicnrådet. Se anbefaling 9.

3 linjebehandling og senere: CAR-T behandling kan være en effektiv behandling for nogle patienter med recidiv efter autolog transplantation eller som har tilbagefald efter/er refraktære for anden linje behandling.[B] Yescarta, Kymriah og Brejanzi er godkendte af EMA og FDA.

Da CAR-T behandling ikke er godkendt af Medicnrådet udover til udvalgte patienter i anden linje (anbefaling 9), kan man overveje at søge tilladelse til brug hos en af de regionale lægemiddelkomiteer, hvis man efter diskussion i nationalt regi finder patienten egnet til CAR-T behandling i henhold til en af de EMA godkendte indikationer.

CAR T- celle behandling er en effektiv behandling for patienter, der er refraktære for 1. 2. eller senere linje behandling eller har recidiv efter autolog ASCT **[A, B]**

## 13. Allogen transplantation (B)

Yngre patienter (alder < 45) med kemosensitivt recidiv mindst 12 måneder efter autolog KMT eller patienter med recidiv hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp. autolog KMT.

Henvi sning til allogen KMT ved god performance score, respons på forudgående kemoterapi, og begrænset komorbiditet. **[B]**

Patienter mellem 45-70 år med kemosensitivt recidiv efter autolog KMT eller hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp autolog KMT

Henvi sning til mini-allogen KMT ved lav CIBMTR's prognostiske index samt respons på forudgående kemoterapi. Ved PR bør man forud for henvi sning diskutere videre forløb med den transplanterende afdeling **[B]**

## 14. Understøttende behandling (B-D)

Forbehandling	Ældre patienter ( $\geq 60$ år) og yngre med stor tumorbyrde kan have gavn af forbehandling med prednisolon 100 mg p.o. dagligt i 5-7 dage <b>[B]</b>
G-CSF	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer gives G-CSF (depot) uanset alder.  Til ældre ( $\geq 60$ år) anbefales G-CSF (depot) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer <b>[B]</b> .
Pneumocystis jirovecii profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14 og DA-EPOCH anbefales sulfotrim profylakse uanset alder.  Til ældre ( $\geq 60$ år) anbefales sulfotrim profylakse til alle under CHO(E)P 14/21 og DA-EPOCH <b>[C]</b> .
Herpes profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer anbefales valaciclovir profylakse uanset alder.  Til ældre ( $\geq 60$ år) anbefales valaciclovir profylakse uanset behandlingsregime <b>[C]</b> .  Valaciclovir har bedre biotilgængelighed end aciclovir <b>[D]</b> .
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på tidligere hepatitis B infektion skal monitoreres løbende for hepatitis B sygdomsaktivitet  Forebyggende antiviral behandling skal indledes i henhold til gældende retningslinjer i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling <b>[A]</b>
Kalk og D-vitamin	Kalk og D-vitamin anbefales under prednisolon behandling <b>[A]</b>



## 15. Radioterapi (B-C)

Det anbefales at konsoliderende strålebehandling overvejes til patienter med metabolisk aktiv restsygdom (DS 4-5), f.eks til udvalgte patienter efter førstelinjebehandling eller i forbindelse med HDT/ASCT. **[C]**

Strålebehandling bør overvejes til udvalgte ældre patienter, hvor der er behov for reduktion af den cytotoksiske behandling. **[B]**

Strålebehandling mod scrotum bør gennemføres efter systemisk behandling hos patienter med testislymfom, også selvom der er opnået CR efter kemoterapi. **[C]**

## 16. Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D)

Scanning efter afsluttet behandling	<p>Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT cirka 4 til 8 uger efter afsluttet kemoterapi eller cirka 10-12 uger efter afsluttet strålebehandling <b>[B]</b></p> <p>EOT-PET/CT kan udelades hos patienter som ved interim PET/CT efter 3 serier R-CHOP har opnået CR og som kun har modtaget en serie R-CHOP efter interim PET/CT <b>[D]</b></p>
Opfølgning af patienter som har opnået CR efter kurativ 1. linjebehandling	<p>Klinisk opfølgning hver 3-4. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 1 år. Patienten kan herefter afsluttes. På individuel basis kan patienter følges i 3 år. <b>[C]</b></p> <p>Der anbefales en kontrol cirka 11 måneder efter afsluttet behandling til HDT/ASCT og CAR-T egnede patienter <b>[D]</b></p> <p>Der anbefales ingen opfølgende rutineskanninger til patienter, som har opnået CR <b>[C]</b></p> <p>Fremmøder kan erstattet af PRO/telefon kontakt på individuel vurdering <b>[D]</b></p>

<p>For patienter, hvor responseevaluering (EOT-PET/CT) ikke viser CR efter kurativ 1. linjebehandling</p>	<p>Det tilrådes, at patienten diskuteres ved MDT-konference.</p> <p>Ved mistanke om lokaliseret restsygdom kan strålebehandling overvejes, alternativt overvejes behandling som refraktær sygdom. Forudgående biopsi bør foretages hvis muligt.</p> <p>Ved mistanke om falsk positive EOT PET/CT anbefales ny skanning efter 2-3 måneder <b>[C]</b></p>
<p>Opfølgning af patienter i CR efter 2. linjebehandling med HDT/ASCT eller CAR-T</p>	<p>Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 4 år. Rutineskanninger anbefales ikke til patienter som har opnået CR efter HDT/ASCT. Rutineskanninger (1-2) kan overvejes på individuel indikation CAR-T i de første 12 måneder efter CAR-T. Fremmøder kan erstattes af pro/telefon på individuel vurdering <b>[D]</b></p>
<p>Opfølgning af patienter i CR efter 3. linjebehandling eller senere samt opfølgning af patienter, der ikke har modtaget kurativ behandling i seneste linje</p>	<p>Opfølgningsprogram sammensættes ud fra individuelle skøn</p>

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, medianalderen 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-årsalderen 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

### 1. Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation (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	<p>Diagnostik kræver repræsentativ biopsi, optimalt en excisionsbiopsi med mindre forhold ikke tillader dette.</p> <p>Diagnosen bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling.</p>
Klinisk-kemiske undersøgelser:	<p>Hb, leukocytter, differential tælling, trombocytter, retikulocytter, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium, s-albumin, IgG, IgA, IgM, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose</p> <p>Erythrocyttype (blodtype), HIV test, EBV-antistoffer, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test</p>
Billeddiagnostik	PET/CT-skanning
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	<p>Knoglemarvsundersøgelse kan i de fleste tilfælde undlades, da knoglemarvsinvolvering med DLBCL i langt de fleste tilfælde erkendes på PET/CT. Knoglemarvsundersøgelsen kan vise discordant lymfom, men dette har ikke betydning for behandlingsvalg.</p> <p>Knoglemarvsundersøgelse bør gennemføres, hvis der trods fravær af abnormt PET/CT signal i knoglemarven alligevel er klinisk mistanke om knoglemarvsinvolvering og evt. positive fund vil have betydning for behandling/opfølgning</p>

Supplerende undersøgelser	<p><b>MR-scanning</b> af cerebrum udføres altid ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI eller involvering af testis/nyrer eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer bør MR skanning overvejes</p> <p><b>Lumbalpunktur</b> bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI eller involvering af testis/nyrer eller ved involvering af CNS nære områder som for eks., nasalt, paranasale sinus, orbitalt eller dura-nære manifestationer bør lumbalpunkturovervejes. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt cytologi og flowcytometri.</p> <p><b>MUGA eller Ekkokardiografi</b> bør udføres ved mistanke om betydelig hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardiotoksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter <math>\geq 65</math> år</p>
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv:	<p>Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT eller scrotal bestråling er der stor risiko for varig infertilitet.</p> <p>Yngre kvinder (&lt;35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, henvises til evt. kryopræserving af ovarievæv.</p> <p>Der henvises til retningslinje på <a href="http://hematology.dk">hematology.dk</a></p>
Risikostratificering	<p>IPI og/eller <b>aaIPI</b> bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder 60+</li> <li>• <b>Stadium III-IV</b></li> <li>• <b>LDH over øvre normalgrænse</b></li> <li>• <b>Performance status &gt; 1</b></li> <li>• Mere end 1 ekstranodal manifestation</li> </ul>

## 2. Diagnostik og klassifikation (A-D)

Udredning	Udredning af DLBCL skal foretages ved hjælp af klinik, morfologi, immunhistokemi og relevant genetisk undersøgelse af tumor materiale (A).
Diagnostisk materiale	Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude excideret in toto for at sikre adækvat prøvemateriale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D).  Nålebiopsier (bør være grov nål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D).
Diagnose	Diagnosen DLBCL bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling (D).
Klassifikation	DLBCL diagnosticeres efter den 2016/2017 revideret 4. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-4R), eller efter de kommende opdaterede lymfomklassifikationer (5. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-5) eller International Consensus Classification (ICC), som indtil videre er kun beskrevet i foreløbige publikationer (A).

### Litteratur og evidensgennemgang

Den 4. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-4R) (1) forventes erstattet af to nye opdaterede lymfomklassifikationer, som er kort beskrevet i foreløbige publikationer:

- 5. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-5) (4)
- International Consensus Classification (ICC) (5)

Imidlertid viser WHO-5- og ICC-klassifikationerne en bred konsensus i kategoriseringen af aggressive, storcellede B-celle lymfomer. For det meste er der kun mindre forskelle i terminologien, som forventes ikke at være af betydning i det daglige diagnostiske arbejde. Begge klassifikationer er egnet til at diagnosticere DLBCL (Tabel 1).

Det bør gøres klart, hvilken klassificering der anvendes (WHO-4R, WHO-5 eller ICC). Det anbefales også, at alternative betegnelser i den øvrige nye klassifikation medtages i teksten, når det er relevant.

Ændringerne sammenlignet med WHO-4R er mindre og omfatter opdaterede terminologi, skærpede diagnostiske kriterier og ændringer fra foreløbige til specifikke diagnostiske enheder.

**Tabel 1: Aggressive B-cellelymfomer - sammenligning af 3 klassifikationssystemer**

WHO-4R	WHO-5	ICC
DLBCL, NOS (med COO-subtypering)	DLBCL, NOS (COO-subtypering anbefales)	DLBCL, NOS (COO-subtypering anbefales)
Primary CNS DLBCL	LBCL af immunprivilegerede steder: - - Primary CNS DLBCL	Primary CNS DLBCL
-	- Primary testis DLBCL	Primary testis DLBCL
Primary cutaneous DLBCL, leg type	Primary cutaneous DLBCL, leg type	Primary cutaneous DLBCL, leg type
Intravascular B-cellelymfom	Intravascular B-cellelymfom	Intravascular B-cellelymfom
DLBCL forbundet med kronisk inflammation	DLBCL forbundet med kronisk inflammation	DLBCL forbundet med kronisk inflammation
Fibrin-associeret DLBCL	Fibrin-associeret DLBCL	Fibrin-associeret DLBCL
EBV-positiv DLBCL, NOS	EBV-positiv DLBCL, NOS	EBV-positiv DLBCL, NOS
-	Væskeoverbelastningsassocieret DLBCL	HHV8 og EBV-negativ primær effusionsbaseret lymfom
Lymphomatoid Granulomatosis	Lymphomatoid Granulomatosis	Lymphomatoid Granulomatosis
EBV-positivt mukokutant sår	EBV-positivt mukokutant sår	EBV-positivt mukokutant sår
		EBV-positiv polymorf B-celle lymfoproliferation, NOS
HHV8-positiv DLBCL, NOS	KSHV/HHV8-positiv DLBCL	KSHV/HHV8-positiv DLBCL, NOS
Primært effusionslymfom	Primært effusionslymfom	Primært effusionslymfom
Burkitt-lignende lymfom med 11q-aberration	High-grade B-cellelymfom med 11q- aberration	Storcellet B-cellelymfom med 11q-aberration
Storcellet B-cellelymfom med IRF4-rearrangement	Storcellet B-cellelymfom med IRF4- rearrangement	Storcellet B-cellelymfom med IRF4-rearrangement

T-celle/histiocyt-rigt stort B-celletlymfom	T-celle/histiocyt-rigt stort B-celletlymfom	T-celle/histiocyt-rigt stort B-celletlymfom
ALK-positivt storcellet B-celle lymfom	ALK-positivt storcellet B-celle lymfom	ALK-positivt storcellet B-celle lymfom
HGBL med MYC og BCL2 og/eller BCL6 rearrangementer	DLBCL/HGBL med MYC og BCL2 rearrangementer	- HGBL mit med MYC og BCL2 rearrangementer - HGBL mit med MYC og BCL6 rearrangementer
HGBL, NOS	HGBL, NOS	HGBL, NOS
Burkitt lymfom	Burkitt lymfom (angiv EBV+/-)	Burkitt lymfom
Plasmablastisk lymfom	Plasmablastisk lymfom	Plasmablastisk lymfom
Primært mediastinalt B-celle lymfom	Primært mediastinalt B-celle lymfom	Primært mediastinalt B-celle lymfom
Uklassificerbart B-celle lymfom med træk af både DLBCL og klassisk Hodgkin lymfom	Mediastinalt gråzone lymfom (tilfælde uden mediastinal involvering er klassificeret som DLBCL, NOS)	Mediastinalt gråzone lymfom
<p>Forkortelser: COO = cell of origin; DLBCL = diffust storcellet B-celle lymfom; EBV = Epstein-Barr virus; HGBL = high grade B-cellelymfom; ICC = International Consensus Classification; NOS = not otherwise specified; WHO = World Health Organization</p> <p>Referencer:</p> <p>WHO-4R = Ref. 1</p> <p>WHO-5 = Ref. AA</p> <p>ICC = Ref. BB</p>		

### DLBCL, NOS

I WHO-5- og ICC-klassifikationerne er definitionen af det mest almindelige aggressive B- cellelymfom, diffust storcellet B-celle lymfom, not otherwise specified (DLBCL, NOS), uændret.

DLBCL, NOS:



- Er et storcellet B-cellelymfom med et diffust vækstmønster, som ikke opfylder kriterierne for andre WHO/ICC definerede storcellede B-cellelymfom kategorier
- Viser delvis eller komplet udslettelse af normal vævsarkitektur ved et diffust infiltrat af mellemstore/store atypiske B-lymfocytter med vesikulært kromatin med op til flere abnorme nukleoler ("stor" = kerne  $\geq$  histiocytkerne el. 2 lymfocytkerne)
- Er nodalt (60%) el. ekstranodalt (40%). Kan opstå de novo eller ved transformation fra et lavt malignt lymfom.
- Diagnosticeres ved – klinik, samt morfologisk evaluering, immunfænotypning, cytogenetik, og/eller molekylær genetik
- Omfatter 3 morfologiske varianter:
  - Immunoblastisk variant – enkelt prominente central nukleolus
  - Centroblastisk variant - 2 - 4 nukleoler perifert i kernen
  - Anaplastisk variant – anaplastisk kerne

DLBCL, NOS er ikke en enkelt sygdom, men består af morfologisk, genetisk og klinisk forskellige varianter. De fleste af disse variationer er af mindre prognostisk betydning.

#### Immunfænotype

Lymfomceller i DLBCL er modne B-lymfocytter, som typisk udtrykker CD45, CD19, CD20, CD22, CD79a, og PAX5, ofte med membranøs IgM og med letkæderestriktion. CD30 ekspression ses i ca. 10-20 % af tilfælde. Ekspression af CD5 ses i 5-10% af cases, typisk i de novo (ikke-transformerede) cases. Disse tilfælde skal skelnes fra mantlecellelymfom (blastoide/pleomorfe varianter); DLBCL viser negative reaktioner for cyclinD1 og SOX-11. Der er varierende ekspression af CD21, CD23, CD38, BCL2 og cMYC, samt CD10, BCL6, MUM1 (se COO evaluering). Ki-67 proliferations indeks er højt (typisk >40 %; op til ca. 90 - 95 %).

En mindre andel af DLBCL er EBV-positive med in situ hybridiseringsteknik (EBER); hvis de fleste lymfomceller er EBV-positive diagnosticeres EBV-positivt DLBCL. Flere andre DLBCL undertyper/varianter er også ofte EBV-positive, f.eks. plasmablastisk lymfom.

#### Genotype

Klonalt rearrangerede IgH, IgK, og IgL gener kan påvises i de fleste DLBCL tilfælde. Klonalitätsanalyse kan være en nyttig undersøgelse i vanskelige tilfælde, hvor der er tvivl om den neoplastiske diagnose. Ig-gener viser igangværende somatisk hypermutation i GCB subtype eller tegn på overstået somatisk hypermutation i non-GCB(ABC) subtype.

DLBCL og andre aggressive B-cellelymfomer viser en bred vifte af genmutationer af mulig diagnostisk, prognostisk og prædiktiv værdi. Udvidede mutationsanalyser har dog kun en begrænset rolle i den nuværende diagnostik, men forventes at være af stigende relevans i fremtiden. Karyotypering og/eller FISH for bl.a. t(8;14) eller varianter, MYC- og BCL2-rearrangementer er vigtigt i differentialdiagnostikken af de aggressive B-cellelymfomer og bør foretages i alle tilfælde af DLBCL.

Molekylære profileringsundersøgelser har identificeret op til 7 nye funktionelle genetiske undergrupper af DLBCL, der i fremtiden kan give en mere præcis stratificering, men disse molekylære værktøjer er endnu ikke klar til rutinemæssig anvendelse.

#### Håndtering af pato-anatomiske prøver

For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises i øvrigt til DLGs

"Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" ([www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)).

Lymfomdiagnostik baseres på histopatologisk vurdering af bioptisk materiale fra lymfeknuder, tonsiller, milt, knoglemarv eller andet afficeret organ. Det er vigtigt, at der udvises stor omhu i valg af organ, der biopteres, kirurgisk teknik og efterfølgende behandling af udtaget vævsmateriale.

Som hovedregel bør en patologisk/suspekt lymfeknude eller ekstranodal læsion ekstirperes in toto. De morfologiske og immunfænotypiske forandringer i mange typer af lymfom giver særlige differentialdiagnostiske vanskeligheder overfor inflammatoriske/reaktive tilstande og kræver vurdering af et større histologisk udsnit end man opnår ved grovnålsbiopsi. Finnålsaspirat er ikke anvendeligt til diagnostik af lymfom. Diagnosen bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling.

#### Diagnostisk immunfænotypning og vurdering af EBV-status [REF 1]

Immunfænotypning foregår oftest ved immunhistokemi, ved anvendelse af antistoffer rettet imod følgende antigener, i én eller flere paneller:

- CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD21, Cd23, CD45, CD79a, PAX5, Bcl2, Bcl6, CD10, CD30, cyklin D1, MYC, Ki67
- EBV-status vurderes med in situ hybridisering for EBV-RNA (EBER), evt. suppleret med immunfarvninger for EBV-antigener (LMP1; EBNA2)

EBV-status bør undersøges med EBER-ISH i vævssnit fra alle aggressive B-cellelymfomer, inklusiv alle DLBCL

#### Immunhistokemisk subclassificering

- Både WHO-4R, WHO-5 og ICC anbefaler subtypning af DLBCL, NOS mhp. vurdering af cell of origin (COO), på trods af de generelt skuffende resultater af forsøg med COO-targeteret behandling. COO-subtypning, som foregår ved hjælp af immunhistokemi for CD10, BCL6, samt MUM1 (eller genspressionsprofilering), inddeler DLBCL, NOS i germinalcenter B-celle (GCB)- eller non-GCB-lignende lymfomer:
- GCB subtype: CD10-positiv eller CD10-negativ / BCL6-positiv / MUM1- negativ
- Non-GCB subtype: CD10-negativ / BCL6-negativ eller CD10-negativ / BCL6-positiv / MUM1-positiv
- BCL2 / MYC double expresser status (30% DLBCL, NOS):
  - Ekspresion af BCL2 (> 50% tumorceller) og MYC protein (> 40% tumorceller) i fravær af underliggende kromosomale rearrangementer

### Molekylærgenetiske analyser

Etablerede molekylære analyser indenfor B-celle diagnostik i Danmark omfatter:

- Klonalitätsanalyse
- Fluorescens in situ hybridisering (FISH) og ikke-fluorescens, kromogent in situ hybridisering (ISH)
- Mutationsanalyser (PCR- eller NGS-baseret)

Klonalitätsundersøgelse:

Påvisning af klonalt rearrangerede IgH, IgK, og IgL genrearrangementer bekræfter B-celle lineage og styrker diagnosen DLBCL. Det er dog vigtigt at påpege, at klonalitet ikke er diagnostisk for B-celle neoplasie, idet klonalt rearrangerede Ig gener er beskrevet i T-cellelymfom, samt i non-neoplastiske, f.eks. inflammatoriske tilstande. Påvisning foretages enten med PCR- eller NGS-baseret teknikker, og kræver derfor kun meget lidt vævsmateriale. Fortolkning af klonalitätsbestemmelse bør ikke stå alene, men sammenholdes med den morfologiske og immunfænotypiske analyse. Teknologien er i øvrigt udviklet til at fungere på DNA ekstraheret fra formaliniceret, paraffinindstøbt væv (FFPE; BIOMED-2), og kræver derfor ikke en frisk, ufikseret vævsprøve.

FISH:

Anvendes til påvisning af f.eks. t(8;14) og varianter, MYC-, BCL2-, eller BCL6-rearrangementer og er vigtigt i differentialdiagnostikken af de aggressive B-cellelymfomer.

Mutationsanalyse:

Forventes at være af tiltagende vigtig i fremtiden. Demonstration af specifikke mutationer i enkelte gener ved hjælp af PCR-baseret metodologi erstattes i stigende grad af brugen af targeteret NGS-paneler af gener med kendt betydning for lymfomagenese. Teknikken er velegnet til analysen af FFPE prøver.

### DLBCL - differentialdiagnostik

DLBCL, NOS, bør adskilles fra andre store B-celle lymfomer, herunder:

- Burkitt lymfom (se i øvrigt DLGs rekommandation for Aggressive B-cellelymfomer)
- Storcellet/højmaligt B-cellelymfom med 11q-aberration (se i øvrigt DLGs rekommandation for Aggressive B-cellelymfomer)
- Aggressive B-celle lymfomer med MYC- og BCL2-rearrangementer, som danner en molekylært særskilt gruppe og er inkluderet som specifikke enheder i både WHO-5 og ICC. Dette er i modsætning til den mere heterogene gruppe af aggressive B-celle lymfomer med MYC- og BCL6-rearrangementer, der er anerkendt som en foreløbig entitet i ICC, mens de falder ind under DLBCL, NOS, eller High-grade B-cellelymfom (HGBL), NOS i WHO-5
- Storcellet B-cellelymfom med IRF4-rearrangement
- Andre aggressive/højmaligne lymfomer og varianter (se Tabel 1)

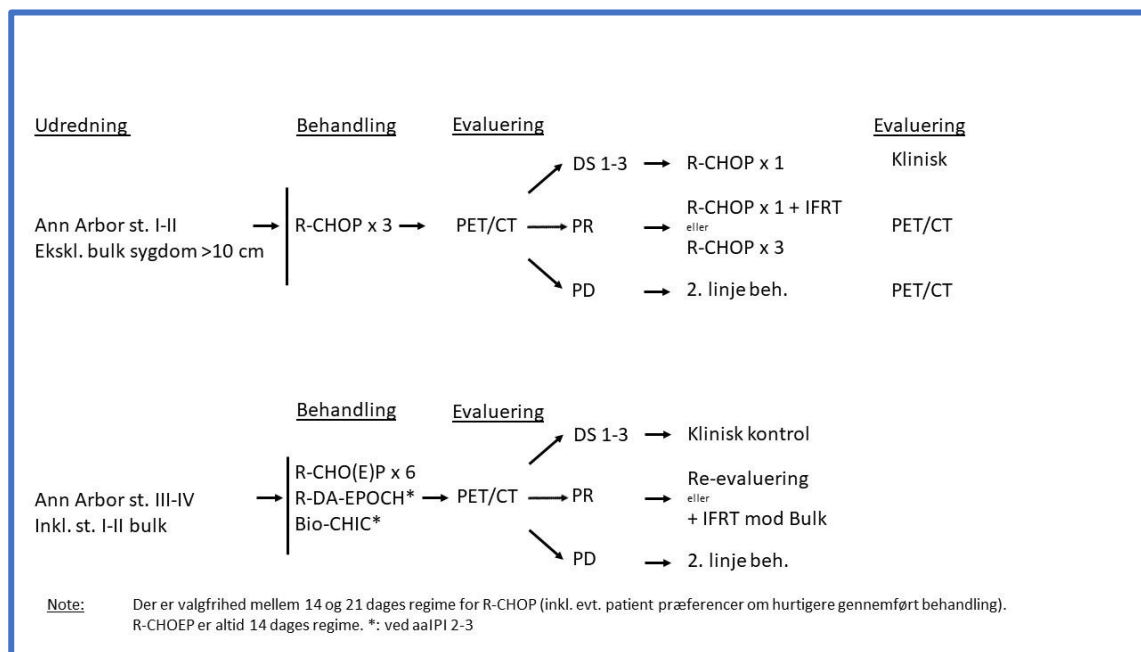
### 3. Primær behandling 18-80 år (A-B)

Sygdomsgruppe: DLBCL	Behandling
St. I-II, non-bulk, aalPI=0-1	R-CHOP x 4 [A]  Patienter med iPET+ tillægges IF-RT efter 4. serie R-CHOP <i>eller</i> behandles med 6 serier R-CHOP i alt [B]
St. III-IV, aalPI=1	R-CHOP x 6 [A]  Pola-R-CHP [A]*
Alle stadier, aalPI 2-3 uden komorbiditet, alder op til 65 år.	R-CHOEP-14 x 6 [B]  DA-EPOCH-R, evt. BIO-CHIC [B]  Pola-R-CHP [A]*
Alle stadier, aalPI 2-3, ved komorbiditet eller alder mellem 60(65)-80 år.	R-CHOP x 6 [A]  Pola-R-CHP [A]*

\* Pola-R-CHP ikke godkendt af Medicinrådet, men er en anerkendt førstelinjebehandling og kan f.eks. anvendes som standard i kliniske forsøg.

For retningslinje vedr. ældre (>80 år) henvises til anbefaling 4.

Figur 1: Retningslinje for 1. linje behandling af DLBCL



## Litteratur og evidensgennemgang

Ved behandling af lokaliseret sygdom uden risikofaktorer anbefales en PET/CT-adapteret strategi (Figur 1) med 4 serier R-CHOP-14 baseret på data fra et LYSA/GOELAMS studie (6), FLYER-studiet (7) og et aktuelt review fra Blood (8). I LYSA/GOELAMS-studiet var 5-års EFS på 89% og OS på 92%, mens der i FLYER-studiet blev observeret en 3-års EFS på 89% og OS på 99%. Strategien er også anbefalet i NCCN-guidelines fra 2023. Der foreligger ingen randomiserede studier med 3 x R-CHOP med konsoliderende IFRT vs. en PET/CT-adapteret strategi med 4 x R-CHOP. Med baggrund i SWOG0014-studiet kan der ved betydende kardiell morbiditet også behandles med 3 serier R-CHOP efterfulgt konsoliderende IFRT. Med denne behandling observerede man i studiet en 4-års PFS på 88% og OS på 92%. (9)

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 OS forskel (10, 11). Der er gennemført meta-analyser som understøtter dette (12).

Antallet af serier R-CHOP har også været undersøgt, dog primært hos pt. over 60 år. I RICOVER studiet (13) 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. PETAL-studiet (14), hvor PET negative patienter blev randomiseret til +/- 2 ekstra rituximab efter 6 R-CHOP, fandt dog ingen forskel i PFS. Andre studier har set på intensivering af Rituximab (15), 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 (16), som inkluderede yngre med DLBCL behandlet **uden** Rituximab, at tillæg af etoposid til CHOP forbedrede PFS. Yderligere intensiveret kemoterapi

har i nogle studier medført bedret PFS uden effekt på OS. Imidlertid viste den tyske Mega-CHOEP (17) 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 (18, 19), hvorfor dette regime anbefales. Et fransk studie sammenlignende detdosis intensiverede ACVBP x 4 + konsoliderende semi-intensiv kemoterapi og rituximab med R-CHOP x 8. Her fandt man en øget OS ved intensivering (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 (20).

Dose-adjusted EPOCH med rituximab (DA-EPOCH-R) er rapporteret med signifikant bedre effekt i GCB-type DLBCL i et CALGB-studie (21-23). 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. I subanalyser var der en klar trend for bedre outcomes for høj-risiko patienter behandlet med DA-EPOCH-R. Derfor bør DA-EPOCH-R kun anvendes til udvalgte høj-risiko pt (24).

BIO-CHIC-protokollen var et nordisk fase 2 studie til patienter <65 år med høj-risiko DLBCL (aalPI  $\geq 2$  og/eller risikosites. Patienterne modtog behandling med 2 serier R-CHOP og 2 serier interponeret HDMTX, hvorefter patienter med biologisk høj-risikofaktorer blev behandlet med yderligere serier 4 DA-EPOCH-R og patienter uden blev behandlet med yderligere 4 serier R-CHOEP14. Til slut modtog alle patienter en dosis HDARaC. De biologiske høj-risikofaktorer var C-myc translokation, DH, 17p/p53 deletion, double espressoer, P53 overekspression og/eller CD5 overekspression. Medianalderen var 55 år og 2-års PFS i hele kohorten var 85%. 2-års OS var 91%(25).

Polatumab-vedotin (Pola) er et konjugeret anti-CD79b antistof. Et dobbeltblindet placebokontrolleret 1:1 randomiseret studie af R-CHOP vs Pola-R-CHP (26) til ubehandlede højrisiko (IPI 2-5) DLBCL-patienter viste bedre PFS efter Pola-R-CHP. Estimatet på 2-års PFS var 70,2% vs 76,7% i den eksperimentelle arm. Der var ingen forskel i OS. Toksiciteten var uden væsentlige forskelle. Pola-R-CHP er godkendt af både FDA og EMA, men medicinrådet har vurderet, at den kliniske gevinst ikke står mål med de øgede omkostninger. Derfor skal man ansøge en regional lægemiddelkomite hvis man ønsker at anvende pola-R-CHP.

#### 4. Primærbehandling, ældre (>80 år) (B)

"Fit older"	R-miniCHOP *, # [B]
"Frail older"	"Best supportive care inklusive steroid og evt strålebehandling # [B]

*\*Der vil være patienter  $\geq 80$  år, som er særligt "fittede" uden væsentlig komorbiditet for hvem man kan overveje R-CHOP i 75-100% dosering.*

*# Strålebehandling i standard lymfom doseringer er generelt veltålt af ældre patienter og kan gives i situationer med lokaliseret sygdom, hvor immunkemoterapi vurderes ikke at kunne gennemføres i fuld dosis.*

## Litteratur og evidensgennemgang

Ældre patienter over 80 år 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. Her beskrives 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 (27). 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% af de 80-84 årige, mens henholdsvis 29% og 14% af de 85-89 og  $\geq$  90 årige fik anthracyclin.

Et stort dansk populationsbaseret retrospektivt LYFO-studie undersøgte behandlingsvalg (standard R-CHOP, mindre intensiv immun-kemoterapi eller rent palliativ behandling) og outcome sammenholdt med komorbiditet i 3 aldersstratae.(28) 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 +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 kurativt intenderet 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 (29). 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% (30) Trods selektionsbias kan det konkluderes, at korrekt udvalgte patienter kan blive langtidsoverlevende efter standard R-CHOP behandling. I et systematisk review af 13 retrospektive opgørelser af ældre patienter behandlet med R-CHOP med eller uden dosisreduktion blev konkluderet, at man bør tilstræbe fuld dosis R-CHOP til "fittede" patienter op til 80 år, men dosistilpasning (R-miniCHOP) til patienter  $\geq$  80 år (31).

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% (32-34). 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 en standardbehandling med 2-års overlevelse på 65 % (35).

## 5. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (B-D)

Primær Behandling	<p>R-CHOEP x 6 <b>[C]</b> eller DA-EPOCH-R x 6 <b>[B]</b> eller R-CHOP14 x 6 <b>[B]</b></p> <p>R-CHOP14 gives fortrinsvis ved lav IPI uden væsentlig ekstranodal involvering samt hos patienter som vurderes ikke at kunne tolerere R-CHOEP eller DA-EPOCH-R <b>[D]</b></p> <p>Konsoliderende strålebehandling anbefales kun ved positiv eotPET med residual FDG optag svt. DS 4-5 <b>[C]</b></p> <p>Patienter med residual FDG svt DS 4 på eotPET/CT anbefales at gennemføre ny PET/CT efter 8-12 uger. Hvis FDG optaget er aftagende eller uforandret uden strukturel tilvækst vil sandsynligheden for refraktær sygdom være lav og man kan overgå til standard opfølgning uden yderligere PET/CT undersøgelser <b>[D]</b></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 DA-EPOCH-R x 6. Man bør ikke planlægge konsoliderende strålebehandling ved diagnose, idet strålebehandling kan udelades ved PET negativitet (DS 1-3) efter alle de tre anbefalede regimer. I tilfælde af eotPET positivitet =DS5 anbefales RT optimalt forudgået af re-biopsi uanset anvendt regime. Ved eotPET positivitet =DS4 kan patienterne kontrolleres med en ny PET/CT-scanning efter ca. 8-12 uger. Hvis FDG-optaget er aftagende eller stationært og CT ikke viser strukturel tilvækst, vil sandsynligheden for refraktær sygdom være lav og man kan lade patient overgå til standard opfølgning uden yderligere PET/CT-kontrol. Dette skyldes, at derefter endt immun-kemoterapi kan ses heterogent FDG-optag i restlæsionen på inflammationsbasis.

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingens styrke er begrænset af sygdommens sjældenhed. Anbefalingerne baserer sig derfor ofte på subgruppeanalyser af større randomiserede fase III forsøg, mindre prospektive fase II studier og især retrospektive opgørelser.

Et retrospektivt canadisk studie af 159 R-CHOP behandlede patienter sammenlignede TTP og OS mellem to grupper, hvoraf den ene havde modtaget strålebehandling på traditionel indikation (78%), mens den anden lod eot PET guide indikationen for strålebehandling. I denne gruppe kunne strålebehandling udelades ved negativ eotPET (DS 1-3) og kun 28% modtog 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 kompromitere TTP eller OS (36, 37). Data fra et græsk retrospektivt studie af 182 R-CHOP behandlede patienter støtter ligeledes undladelse af strålebehandling ved negativ eotPET (DS 1-2), svt 58% af patienterne. 5-års FFP var henholdsvis 97 og 94%. I gruppen med eotPET



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 konklusioner vedrørende strålebehandlingens værdi ved eotPET DS 3. (38)

Et prospektivt single-center fase II studie af DA-EPOCH-R uden konsoliderende RT er gennemført på patienter med en medianalder på 30 år (n=51). Fem-års EFS og OS var henholdsvis 93 og 97 %. Studiet konkluderede, at RT kan undlades. I et follow-up og udvidelse af ovenstående studie med 93 patienter, fik 80 patienter foretaget eotPET og 55 patienter (69%) havde negativ eotPET (DS1-3). Kun en patient med negativ eotPET fik tilbagefald og for de 55 patienter med eotPET DS 1-3 var 8-års EFS og OS henholdsvis 96% og 98%. Af de resterende 25 patienter (31%) med positive eotPET (DS 4-5) udviklede 5 patienter (20%) relaps. Det konkluderedes, at man med fordel kan følge eotPET positive patienter med serielle PET-scanninger for at undgå unødvendig strålebehandling. (39)

I et retrospektivt multicenterstudie af 132 PMBCL-patienter blev R-CHOP og DA-EPOCH-R outcomes beskrevet. Begge regimer gav god langtidskontrol med 2-års OS på henholdsvis 89 og 91%. CR-rater var højere efter DA-EPOCH-R på 84% vs. 70% efter R-CHOP (p=0,046). Stråleterapi blev anvendt til 13% af DA-EPOCH-R behandlede patienter mod 59% af R-CHOP behandlede (p<0,001). Kemoterapirelaterede komplikationer som indlæggelseskrævende infektioner og neutropen feber var mere udtalte blandt DA-EPOCH-R behandlede patienter. Samlet konkluderedes, at begge regimer giver god langtidskontrol, men behovet for RT og dermed senkomplikationer kan reduceres ved DA-EPOCH-R mod flere infektionskomplikationer (40). IELSG-37 studiet, hvorfra der endnu kun er rapporteret data i abstractform, undersøgte i et prospektivt randomiseret non-inferiority design hvorvidt man kan undlade strålebehandling af patienter med opnået CMR (DS 1-3) efter behandling med 6 serier anthracyclinholdig kemoterapi i kombination med Rituximab. Den absolutte risikoreduktion for progression efter 30 mdr var 0,8-2,3 % og man konkluderede, at strålebehandling bør undlades ved CMR. Der blev anvendt forskellige immunkemo regimer i studiet og man konkluderede at R-CHOP21 var forbundet med en 2-3 gange højere risiko for PET positiv (DS5) score ved eotPET CT.(41, 42). 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% af R-CHOP og 18% af R-CHOEP behandlede patienter modtog konsoliderende strålebehandling. (43)

## 6. Primærbehandling high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 translokation (B-D)

Hvis patienten opfylder kriterier for inklusion i tilgængelige protokollerede behandlingstilbud, bør dette tilbydes **[D]**

Udenfor protokolleret behandling, anbefales til stadium III-IV intensive kemoterapiregimer, primært BIO-CHIC-behandling eller DA-EPOCH-R **[B]**

CNS-profylakse (inkluderet i BIO-CHIC) anbefales til alle patienter **[B]**

I retrospektive studier har patienter med double hit lymfom (DHL) haft utilfredsstillende behandlingsresultater med R-CHOP i forhold til DLBCL uden double hit. Der er generelt international konsensus om, at disse patienter bør tilbydes mere intensiv behandling end R-CHOP hvis alder og almenstilstand tillader dette. Der foreligger dog ikke randomiserede studier, der dokumenterer definitivt, at denne strategi forbedrer overlevelsen for patienter med DHL.

### Litteratur og evidensgennemgang

Double hit lymfomer (DHL) udgør 6-14 % af patienter med aggressive B-celle lymfomer. Patienter med DHL har en overhyppighed af risikofaktorer såsom høj LDH, udbredt sygdom og knoglemarvsinvolvering ved diagnosen (44-48). Ved systematisk testning af alle patienter med DLBCL, kunne man også identificere en subgruppe af DHL-patienter uden højrisiko klinisk profil (49).

Risikoen for CNS-involvering og CNS-recidiv er op til 13% og dermed højere end DLBCL NOS (50, 51). I de fleste retrospektive studier har patienter med DHL en dårlig prognose når de behandles med R-CHOP og sikkert dårligere end DLBCL NOS. Refraktær sygdom og relaps ses hyppigt og outcomes efter andenlinjebehandling er dårlige (52-55). I enkelte studier var DHL ikke associeret med dårligere outcomes, men antallet af patienter med DHL var lavt (9). Respons på førstelinje kemoterapi er vigtigt af hensyn til overlevelsen (56, 57), men der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, som dokumenterer en gavnlig effekt på OS ved brug af intensiv førstelinjebehandling ved DHL.

Intensive kemoterapiregimer som HyperCVAD, R-CODOX-M/R-IVAC DA-EPOCH-R er associeret med forbedret EFS men ikke OS (56, 58). Det største studie med 311 patienter (45) viste en forbedret ORR og PFS med intensive kemoterapiregimer, men ingen OS-forskel. I et stort prospektivt studie af morfologisk Burkitt lymfom behandlet med R-BFM kunne man ikke finde påvise prognostisk betydning af DHL, men der var ikke gennemført relevante FISH analyser hos alle patienter (55). En meta-analyse af 11 studier af intensive behandlingsregimer versus R-CHOP med i alt 394 patienter konkluderede at DA-EPOCH-R reducerede risikoen for recidiv signifikant, men også at intensive regimer ingen sikker effekt havde på OS (59). Der foreligger tre prospektive fase II studier, hvor biopsier er analyseret for myc, bcl-2 og bcl-6 translokationer. Antallet af patienter med DHL var lavt, men resultaterne tydede på, at et etoposid-holdigt regimen med CNS-profylakse ophæver den dårlige prognose ved DHL. Dunleavy (51) publicerede et fase II studier med DA-EPOCH, hvor de 26 patienter med DHL havde samme PFS og EFS som de øvrige patienter i studiet. I det nordiske CHIC-studie (60) blev højrisiko yngre patienter behandlet med R-CHOEP, 2 serier HD-MTX og en serie HD-ARAc. Også her var DHL ikke associeret med dårlig prognose. I BIO-CHIC-studiet blev patienter risikostratificeret på basis af biologiske risikofaktorer. Patienter med biologiske risikofaktorer blev behandlet med DA-EPOCH-R. Foreløbige data har vist, at 14 patienter med DHL havde samme PFS og OS som patienter uden biologiske risikofaktorer. BIO-CHIC består af 2 serier R-CHOP-21 med interponeret højdosis HD-MTX efterfulgt af R-CHOEP-14 x 4 eller DA-EPOCH-R x 4 ved biologisk højrisiko lymfom og til sidst 1 serie HD-ARAc. BIO-CHIC var i denne patientgruppe associeret med 3-års failure free survival (FFS), PFS og OS på henholdsvis 79%, 84% and 90%. Overlevelse var ens for biologisk høj og lav-risiko patients. I multivariate analyse havde kun *17p/TP53* deletion negative indflydelse på risiko for progression and død.

Dodero et al. (61) har publiceret et prospektive fase II studie af 122 patienter behandlet med DA-EPOCH-R, hvoraf 19 havde DHL og 81 var dual expressor lymfom. PFS og OS for patienter med DHL var 66%. Den Den

subgruppe af patienter, der fik HD-MTX som CNS-profylakse havde bedre OS end den gruppe, der fik IT-MTX profylakse.

Værdien af HDT/ASCT som konsolidering efter førstelinjebehandling er ikke afklaret. Retrospektive studier tyder på, at ASCT i 1. CR ikke forbedrer overlevelsen efter intensiv kemoterapi (48, 56, 58, 62), men at HDT/ASCT måske kan have en positiv effekt efter R-CHOP (63).

## 7. Risikostratificering for CNS-relaps, brug af CNS-profylakse og behandling af patienter med CNS involvering (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"> <li>• CNS-IPI <math>\geq 4</math> <i>eller</i></li> <li>• involvering af &gt; 2 ekstranodale strukturer <i>eller</i></li> <li>• involvering af testis, nyrer eller binyrer <i>eller</i></li> <li>• Indvækst hvor der billedagnostisk er mistanke om penetration til CNS eller det ikke kan udelukkes, f.eks. orbita eller næse <i>eller</i></li> <li>• High grade B-celle lymfomer med MYC translokation og BCL2 re-arrangement</li> </ul>
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"> <li>• Lumbalpunktur med cytologi og flow-cytometri</li> <li>• MR af cerebrum</li> </ul> <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>

Behandling af patienter **UDEN** dokumenteret CNS-involvering **[B]**

Patienter med MYC-translokation og BCL2 translokation bør behandles med mere intensive regimer, der inkluderer CNS penetrerende kemoterapi, hvis patienten skønnes at kunne tåle dette – se anbefaling 6

For øvrige patienter gælder:

CNS-profylakse anbefales generelt ikke med undtagelse af involvering testis og/eller nyrer og eller binyrer.

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. Ved brug af CNS-profylakse ved andre risikofaktorer end double hit og/eller nyre/binyre/testis involvering skal patientens risiko for senere CNS-involvering vejes mod den toxicitet som CNS-profylakse påfører og fravær af evidens for sikker effekt. Som CNS-profylakse anbefales:

- HD-MTX 3-3,5 g/m<sup>2</sup> x 2, dog reduceret til 1,5-2 g/m<sup>2</sup> x 2 til ældre eller patienter med labil nyrefunktion. HD-MTX kan gives interponeret mellem de første R-CHO(E)P behandlinger eller efter afsluttet R-CHO(E)P. Sidstnævnte giver mindre risiko for forsinkelser i R-CHO(E)P behandlingen.

IT-behandlinger, op til x 4 i forbindelse med R-CHOP, kan anvendes ved testisinvolvering når HD-MTX ikke tåles. Udover testislymfom, har IT-behandling ingen anerkendt effekt.

<p>Behandling af patienter <b>MED</b> dokumenteret CNS involvering <b>[B]</b></p>	<p>Patienter med involvering i CSF (cytologisk undersøgelse) og/eller billeddiagnostisk CNS-involvering 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. De primære anbefalede behandlinger er:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MATRIX/R-ICE efterfulgt af HDT (MARIETTA) (kun til yngre patienter egnede til intensiv behandling)</li> <li>• R-CHOP alternerende med HDMTX +/- Ifosfamid</li> </ul> <p>Til yngre med CNS-involvering og minimal systemisk involvering, anbefales det, at patienten behandles som et primært CNS lymfom med intensiv induktionsbehandling efterfulgt af HDT (se CNS-lymfom retningslinjer)</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>
---	---

### Litteratur og evidensgennemgang

Risikoen for progression/relaps i centralnervesystemet er ca. 5 % i uselektede kohorter af DLBCL-patienter (64, 65). CNS-relaps ses oftest inden for det første år efter primær behandling (2, 66). CNS-relaps kan dog forekomme adskillige år efter primær diagnose, specielt efter testislymfom (67). Der skelnes mellem isoleret CNS-relaps og CNS-involvering samtidig med systemisk sygdom. CNS-relaps kan forekomme såvel leptomeningealt og/eller i hjerneparenchymet (68). CNS-relaps er generelt forbundet med dårlig prognose, men helbredelse er muligt med intensiv behandling specielt hos yngre patienter i god performance (68, 69). Involvering af specifikke organer (nyrer, binyrer, og testis) er associeret med øget risiko for CNS-relaps (65, 67, 70). Testis er den mest veletablerede risikofaktor for CNS-relaps med en 10-års kumuleret risiko på 25%, hvor en betydelig del af CNS-relaps forekommer efter 5 år i remission (67, 71). Nyre/binyre involvering er også associeret med en 5-års risiko for CNS-relaps på op mod 40%, men de vil ofte komme indenfor de første to år efter diagnose (70). Nyre/binyre involvering blev konfirmeret som uafhængig risikofaktor i forbindelse med udvikling af CNS-IPI risiko scoren (66). Uterus involvering synes at give høj risiko når det ses i forbindelse med dissemineret sygdom, men hvorvidt isoleret uterus involvering i fravær af stadium 4 sygdom er en risikofaktor er usikkert (72). Involvering af strukturer nær CNS (indvækst i kraniestrukturer og/eller dura-nære læsioner i øvrigt) har traditionelt også været opfattet som høj-risiko sygdom, men man har ikke kunnet dokumentere at f.eks. bihuler er associeret med øget risiko for CNS-relaps hos patienter behandlet med R-CHOP (68, 73). For de fleste patienter vil der ikke være tale om en enkelt risikofaktor for CNS-relaps, men derimod en kombination af flere risikofaktorer der enkeltvis er svage. CNS-IPI modellen blev udviklet til at risiko-stratificere patienter i forhold til risiko for CNS-relaps (66). CNS-IPI inkluderer uafhængige 6 risikofaktorer; de 5 IPI faktorer (alder, stadie, LDH, PS og >1 ekstranodal manifestation) og involvering af binyrer/nyrer. Hver risikofaktor giver et point og patienternes samlede score vil ligge mellem 0-6 point. Patienter risikostratificeres i low-risk (0-1) (46% af patienterne), intermediate-risk (2, 3) (41% af patienterne) og high-risk  $\geq 4$  (12% af patienterne) med en kumuleret

2-års risiko for CNS-relaps på henholdsvis <1%; 3% og 10%. Den dansk-internationale validering konfirmerede værdien af CNS-IPI hos PET/CT skannede patienter, inklusiv til ældre patienter >70 år (2). I det danske-internationale studie fandt man ligeledes stærk sammenhæng mellem antallet af involverede ekstranodale sites og risikoen for CNS-relaps. Ved involvering af >2 sites var 3-års risikoen for CNS-relaps 15% (2). Herudover er en række biologiske træk associeret med øget risiko for CNS-relaps. High-grade B-celle lymfom med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangementer er forbundet med øget risiko for CNS-relaps (45). Dual-expressor (overekspression af MYC og BCL2 uden translokation) er ikke sikkert associeret med øget risiko for CNS-relaps (74, 75).

Da CNS-relapse ofte kommer umiddelbart efter afslutningen af R-CHOP, er det sandsynligt, at en del patienter har udiagnosticeret CNS-involvering allerede ved primærdiagnosen. Derfor kan man overveje at screene udvalgte højrisikopatienter for CNS-involvering (MR-Cerebrum og CSF cytospin + flowcytometri) i forbindelse med den primære stadieinddeling. Den forlængede tid til behandling og manglende evidens for screening skal tages i betragtning disse situationer. Værdien af systematisk CNS-screening er ikke dokumenteret i kliniske studier. Diagnosticering af CNS-involvering medfører meget betydelige ændringer af primær behandling, hvorfor alle patienter med CNS suspekter symptomer som minimum skal screenes. For øvrige patienter må screening foretages på individuel indikation.

Overlevelsen efter CNS-relaps (isoleret eller sammen med systemisk relaps) er dårlig med en median overlevelse på under 6 måneder (76). Dog bliver 20% langtidsoverlevende efter intensiv behandling med f.eks. autolog stamcelletransplantation 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 (68). Derfor bør patienterne, trods den generelt dårlige prognose, vurderes med henblik på kurativ behandling. Nyere behandlinger som CART har vist sig effektivt ved tilbagefald af DLBCL der involverer CNS såvel som systemisk sygdom. I de kliniske studier af axicel blev disse patienter udelukket, men senere case-series har vist, at der kan opnås CNS respons når CART anvendes til patienter med CNS-recidiv (77-79).

Screening af høj-risiko patienter inkluderer MR af hjerne og lumbalpunktur med cytologi samt flowcytometri. Flow på cerebrospinal væsken øger chancen for at finde minimal infiltration. Isoleret fund ved flowcytometri uden cytologisk påvisning af lymfocytter øger formentlig også risikoen for fulminant CNS-recidiv, om end der er tale om små studier med inkonsistente resultater (80, 81). Patienter med isoleret flow-involvering af CSF som eneste tegn på CNS-involvering kan evt. 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 CNS-måltrettet behandling. Alternativt kan patienter med isoleret flow-involvering af CSF behandles med R-CHOP med CNS-profylakse. Patienter hvor CNS-involvering er påvist ved enten cytologisk undersøgelse af CSF og/eller billeddiagnostik verificering af CNS-involvering skal behandles som systemisk DLBCL med CNS-involvering (se nedenfor).

Da CNS-relaps er associeret med en dårlig prognose, har man fokuseret på at reducere risikoen for CNS-relaps ved at inkorporere CNS-penetrerende kemoterapeutika i førstelinjebehandlingen. CNS-profylakse anvendes med det formål at reducere risikoen for et CNS-relaps, men evidensen for en positiv effekt for alle typer CNS-profylakse effekt er begrænset. Der er ikke international konsensus vedrørende værdien af CNS-profylakse,

men der er general konsensus om at HD-MTX er den foretrukne CNS-profylakse. HD-MTX kan være associeret med betydelig toxicitet herunder mucositis, nyreskade, leverskade og forsinkelse af øvrig kemoterapi, hvorfor indikation for CNS-profylakse altid skal vejes op mod den sparsomme evidens for effekt. Således bør CNS-profylakse kun overvejes til patienter, hvor risikoen for CNS-relapse er betydelig. Der er konsensus internationalt om, at HD-MTX bør anvendes i doser på 3-3,5 g/m<sup>2</sup> når det anvendes som CNS-profylakse (82). Effekten af IT-behandling som CNS-profylakse er yderst tvivlsom og derfor anbefales ikke generelt brug af IT-behandling (83). Kun til patienter, der ikke tåler HD-MTX og hvor man finder tvingende indikation for CNS-profylakse, f.eks. testislymfom, kan man overveje brug af 4 IT-behandlinger under R-CHOP. Denne behandling blev testet i et IELSG-studie på 53 patienter med testislymfom hvor 5-års risikoen for CNS-relaps var 6% og dermed formentlig lavere end historiske data uden CNS-profylakse (84). Hvis HD-MTX anvendes som CNS-profylakse til testislymfom, er den yderligere værdi af IT-profylakse dog tvivlsom og derfor anbefales kun brug af HD-MTX til testislymfom hvis dette tåles.

Risikofaktorer er gennemgået ovenfor. Testikel og/eller nyre/binyre involvering bør give anledning til overvejelser omkring CNS-profylakse i kombination med den systemiske behandling. Derudover bør CNS-profylakse kraftigt overvejes til patienter med double hit lymfom, hvis de behandles med R-CHOP og skønnes at kunne tåle HD-MTX. Dog er double hit i fravær af øvrige kliniske risikofaktorer i sig selv formentlig ikke en risikofaktor for CNS-relaps (f.eks. stadium 1 double hit) og disse patienter bør ikke som udgangspunkt tilbydes CNS-profylakse (85, 86). Ved øvrige risikofaktorer kan CNS profylakse overvejes, men det skal nøje opvejes mod den betydelige risiko toxicitet og et fravær af sikker evidens for effekt.

Der foreligger ikke større randomiserede studier, der dokumenterer at CNS-profylakse reducerer risikoen for CNS-relaps. Der er gennemført et enkelt mindre randomiseret forsøg med HD-MTX versus IT-MTX i tillæg til R-CHOP på 142 koreanske patienter. Der var ingen signifikant forskel i risikoen for CNS relapse mellem grupperne (4.9% vs 5.5%). (87) I dette studie var der ingen der ikke fik CNS profylakse, men da IT generelt anses for uden virkning, kan man ud fra disse data betvivle effekten af CNS-profylakse generelt. Det skal dog anføres, at ikke alle patienter i dette studie ville anses som kandidater til CNS-profylakse ud fra deres risikoprofil efter danske forhold og at studiet var underpowered til at vise mindre effekter.

Der er modstridende resultater i observationelle studier hvad angår effekten af HD-MTX. Et stort internationalt observationelt studie undersøgte timingen af Hd MTX og fandt at en 3 års risiko for CNS-relapse på 5.7% når Hd MTX blev givet tidligt mellem de første R-CHOP behandlinger og 5.8% når Hd-MTX blev givet efter afsluttet R-CHOP. Patienter med høj-risiko CNS-IPI havde en risiko på 9%, hvilket svarer til den forventede rate uden CNS-profylakse. Brug af CNS-profylakse mellem de første R-CHOP behandling var associeret med risiko for forsinkelse af R-CHOP behandlingerne.(88). Et andet stort internationalt, observationelt studie af HD-MTXprofylakse til patienter med høj-risiko sygdom efter danske standarder fandt ingen sikker effekt i forhold til ingen HD MTX (89). På den anden side foreligger der data fra enarmede prospective forsøg der viser lavere risiko for CNS-relaps hos høj-risiko patienter behandlet med HD MTX, f.eks. de nordiske CHIC og bio-CHIC studier, hvori også HD AraC indgik.(90)

Hvis CNS-profylakse skal anvendes, anbefales i dag HDMTX 3-3,5 g/m<sup>2</sup> (hos ældre eller patienter med let nedsat nyrefunktion kan man overveje 1.5-2 g/m<sup>2</sup>). Da evidensen er sparsom, til dels baseret på enarmede prospektive forsøg eller retrospektive data og da flere observationelle studier har sæt 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. Timingen af Hd MTX må bestemmes individuelt, men man bør være opmærksom på den øgede toxicitet når Hd MTX gives tidligt mellem de første R-CHOP behandlinger (interponeret). IT-behandling bør ikke anvendes som CNS-profylakse udover ved testis lymfom når Hd MTX ikke anvendes.

Der foreligger ikke randomiserede forsøg af behandling til patienter med CNS-involvering og systemisk sygdom ved diagnose. Derfor er der ikke et foretrukket behandlingsregime. MARIETTA regimet består af 3 serier MATRIX efterfulgt af 3 serier R-ICE(69) Patienter med respons konsolideres med thiotepa-baseret høj-dosis behandling efterfulgt af autolog stamcelletransplantation. MARIETTA blev undersøgt i et fase-2 studie, hvori der indgik både patienter med primær involvering af CNS ved første DLBCL-diagnose og patienter med sekundær CNS-involvering (CNS-relaps). 2-års overlevelsen for de 32 patienter med CNS-involvering og systemisk sygdom ved primær diagnose var cirka 70% (aflæst på figur 2). Det bemærkes, at der var 5% behandlingsrelaterede dødsfald. Studiet inkluderede ikke patienter over 70 år og MARIETTA bør derfor kun anvendes til yngre patienter uden væsentlig komorbiditet på grund af betydelig toxicitet.

Et mindre toksisk alternativ til MARIETTA er R-CHOP med HD MTX (>3.5 g/m<sup>2</sup>). Dette regime anbefales af NCCN-guidelines og kan anvendes til yngre og ældre. Ved ældre med komorbiditet eller ved nedsat nyrefunktion bør HD MTX dosis reduceres (91).

## 8: Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens (B)

Der anbefales R-COPE, eller R-C(liposomalt doxorubicin)OP til DLBCL pt. med kendt venstre ventrikel ejektionsfraktion (LVEF) <50 % **[B]**

For patienter med LVEF ≥ 50% og betydelig kardiell komorbiditet eller risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom er valg af behandling en individuel vurdering **[B]**

Hos patienter med skønnet betydelig risiko for at udvikle kardiotoxicitet under anthracyclin behandling kan man tilpasse den videre behandling/opfølgning efter en individuel vurdering evt. i samarbejde med kardiolog. **[C]**

Behandling med doxorubicin og anthracyclin øvrigt er behæftet med risiko for kardiotoxicitet, hvor risikoen er højere ved stigende anthracyclin-dosis(92). Behandling af patienter med DLBCL og hjertesygdom bør derfor tilpasses individuelt (93). For patienter med kendt hjertesvigt er anthracyclin-behandling kontraindiceret.

### Litteratur og evidensgennemgang

Kardiovaskulær (CV) toksicitet i form af kongestivt hjertesvigt (KHS) blev beskrevet kort efter introduktion af anthracycliner/doxorubicin. Man var tidligt opmærksom på et dosis-respons forhold og anbefalede i 1973 en maksimal grænse på 550 mg/m<sup>2</sup> (92). Et prospektivt studie af 2.625 patienter med en medianalder på 50 år behandlet med anthracyclinholdige regimer for bl.a. c. mamma (52%) og lymfom (33%) viste, at 226 (9%) patienter udviklede kardiotoxicitet, primært KHS efter en mediantid på 3,5 måneder efter afsluttet kemoterapi.



Medianopfølgning af alle patienter var 5 år. Kun 5 patienter udviklede kardiotoxicitet mere end 1 år efter behandlingsstart. I dette single center Italienske studie intervererede man med hjertesvigsbehandling, hvis der fandtes tegn på KHS. Definitionen var >10%-point nedgang i LVEF til <50%. Kumuleret anthracyclin-dosis hos patienter med KHS var 359 mg/m<sup>2</sup> vs 299 mg/m<sup>2</sup> (p<0,001) hos patienter uden KHS (94). I et dansk registerstudie øgede kumuleret dosis doxorubicin risikoen for at udvikle kardiovaskulær sygdom (CVD) defineret som både KHS, iskæmisk hjertesygdom og hjerterytmeforstyrrelser. Her fandtes også en dosis-responsammenhæng opgjort i antal behandlinger med CHOP. Flere end 6 behandlinger, ie. >300 mg doxorubicin/m<sup>2</sup> var forbundet med 16% kumuleret incidens for udvikling af CVD ved 5 år sammenholdt med 10% med 3-6 behandlinger. En kontrolgruppe af patienter med både FL og DLBCL uden registreret doxorubicin-behandling havde en kumuleret incidens ved 5 år på 6% (95).

Effekt af den kumulative doxorubicin-dosis er også undersøgt hos patienter med bryst- eller lungekræft og der kan påvises en lignende sammenhæng. KHS optræder hos op til 5%, 16%, 26% og 48% ved hhv. 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 550 mg/m<sup>2</sup> og 700 mg/m<sup>2</sup> kumulativt indgivet doxorubicin (96).

En metaanalyse af godt 21,000 CHOP og R-CHOP behandlede patienter med en median opfølgning på 39 måneder viste 2,4% grad 3-4 kardiotoxicitet og 4,6% KHS. Man fandt en stor forskel på studier som følger patienter med kardiell monitorering, hvor 12% fik påvist KHS sammenholdt med 1,6% i studier uden. Risikofaktorer for KHS var kvindeligt køn og alder. Man konkluderede, at KHS er underdiagnosticeret. (97)

European Society of Cardiology har i samarbejde med European Hematology Association i 2022 udgivet en guideline som anbefaler kardiovaskulær risikostratificering af patienter som skal behandles med immunkemoterapi. Også om anthracyclin beskrives, at patienter bør vurderes i forhold til risiko for kardiotoxicitet på en systematisk måde. Man stratificerer patienterne i fire kategorier; Low (L), Moderate (M), High (H) og Very High (VH) på baggrund af anamnesticke oplysninger, resultat af ekkokardiografi eller MUGA, troponin (cTn) og natriuretiske peptider (NP) f.eks. pro-BNP, alder og kardiovaskulære risikofaktorer. Hvis patienten har lav risiko gøres rutine opfølgning i forbindelse med de planlagte behandlinger og henvisning til kardiolog hvis der opstår toksicitet. Forskellen fra tidligere praksis er, at patienter med moderat risiko anbefales tættere opfølgning af hæmatolog/onkolog i samarbejde med kardiolog. Faktorer som medfører moderat risiko er f. eks alder over 65 år eller overvægt samt rygning. Andre er tidligere ikke-anthracyclin holdig kemoterapi eller diabetes, kendt hypertension eller ubehandlet BT>140 mmHg. Faktorer som regnes som high er CABG, tidl AMI, alder over 80 år, kendt LVEF <50%, tidligere anthracyclinbehandling og strålebehandling mod brystkassen. VH er kendt hjertesvigt eller cardiomyopati. Disse anbefalinger hviler på evidensniveau C altså konsensus. Formentlig er det ikke forskellig fra aktuel praksis men det har ikke tidligere være nedfældet hvordan det kan håndteres i praksis. I de kommende år må vi regne med at med stigende levealder bliver behovet for at implementere en sådan praksis systematisk stadig mere relevant. I første omgang er referencen inkluderet og konceptet introduceret.(93)

NCCN og ESMO anbefaler, at man erstatter doxorubicin med liposomalt doxorubicin eller etoposid ved LVEF<50%. Der foreligger sparsomme data på den optimale behandling af patienter med hjerteinsufficiens. Et retrospektivt studie sammenlignede 81 patienter behandlet med med iv. etoposid 50 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og p.o. etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> dag 2 og 3 med en matchet kontrolgruppe (n=140) 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-CEOP (30 % vs 49 %,  $p=0,002$ ) hvilket forfatterne tolkede som en konsekvens af komorbiditet (98). En retrospektiv finsk opgørelse viste at R-CEOP har næsten samme outcome som R-CHOP (99).

I lighed med en metanalyse af interventioner i randomiserede studier der sigtede mod at reducere risiko for KHS, har et dobbelt blindt randomiseret studie med atorvastatin 40 mg vs placebo ikke vist forskel i klinisk hjertesvigt, om end fald i LVEF var lavere i atorvastatin gruppen. (100, 101)

Ved kendt KHS eller tidligere antracyclinbehandling kan doxorubicin erstattes med pegyleret liposomalt doxorubicin under tæt observation af LVEF. Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> erstattes med Caelyx 30 mg/m<sup>2</sup> (102)

## 9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv < 70 år uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL) (A-C)

<p>Recidiv indenfor 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling</p>	<p>Til patienter under 70 år (HDT/ASCT egnede) med tidligt tilbagefald (under 12 mdr. efter afsluttet førstelinjebehandling) anbefales CAR-T behandling, hvis patienten er i god performance (0-1) og skønnes at kunne bridges med steroid alene på henvisningstidspunktet <b>[A]</b></p> <p>Til øvrige patienter anbefales HDT/ASCT (se recidiv efter 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling) hvis patienten er i god almentilstand, alternativt anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10. ved væsentlig komorbiditet.</p>
<p>Recidiv efter 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling</p>	<p>Til HDT/ASCT egnede patienter anbefales remissions inducerende behandling med R-GDP, R-DHAP eller R-ICE efterfulgt af HDT med BEAM som konditioneringsregime <b>[B]</b></p> <p>Til øvrige patienter anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10 ved væsentlig komorbiditet.</p>

### Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af ZUMA 7 (78, 103) anbefales om muligt behandling i første recidiv med axi-cel (Yescarta). ZUMA 7 var et fase III-forsøg, hvor R/R DLBCL-patienter (N = 359) efter førstelinjebehandling blev randomiseret 1:1 til enten axi-cel eller HDT-forløb. Kun patienter anset for at være kandidater til HDT kunne inkluderes. Patienterne randomiseret til axi-cel havde en længere overlevelse end patienter randomiseret til HDT (4 års OS 55% vs 46%). Median PFS deslige med fordel ved axi-cel på 14,7 mdr modsat HDT på 3,7 mdr. En række andre studier underbygger denne trial. (77), Kriterierne for CAR-T behandling følger medicinrådets anbefaling – se anbefaling 11.

Der eksisterer en række randomiserede studier (104-106) samt større populationsstudier (107), som ligger til grund for anbefalingen af HDT-behandling om muligt ved første recidiv hvis CAR-T ikke er aktuelt.

Parma studiet (104) 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 (106) 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 (108).

LY12trial (105) 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.

I ORCHARRD studiet (109) sammenlignede Rituximab-DHAP med Ofatumomab-DHAP, uden at finde forskel i effekt mellem de 2 varianter af anti-CD20 antistoffet.

Der foreligger et netværk meta-analyse som netop adresserer bedste salvage behandling. De inddrager deslige CAR-T. I denne opnår R-GDP højest SUCRA værdi (0,92) i sammenligning med diverse regimer inklusive R-DHAP og R-ICE. (110)

Et retrospektivt studie med i alt 4917 patienter heraf 3904 NHL konkluderer, at ved DLBCL har BEAM konditionering ved HDT den laveste mortalitet (111).

## 10.2. Linje behandling, andre patienter (B-D)

Der er ikke evidens for ét bestemt regime som 2. linje behandling af patienter, som ikke kan tilbydes kurativ HDT/ASCT eller CAR-T.

Protokolleret behandling bør tilbydes, hvis dette er muligt/tilgængeligt **[D]**

Til patienter i god performance og uden væsentlig komorbiditet kan potentiel kurativ behandling med R-GDP, R-DHAOx, R-GemOX eller R-ICE overvejes **[B]**

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

Et prospektivt fase II studie med GemOx (n=32) (108), 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 (112). 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% (113).

Et mindre prospektivt Fase III studie (114) 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 (115). Endelig har Lenalidomid i et retrospektivt studie (116) har vist effekt ved non-GCB subtype. OOR 65%, median PFS 15 mdr.

En række studier der omhandler ikke godkendte regimer i henhold til medicinerrådet – derfor vil anvendelse af disse afkræve særskilt ansøgning til regionerne om brug. Lenalidomide og kombinationen af Tafasitamab og Lenalidomide (L-MIND, RE-MIND). L-MIND et fase II studie viste efter 5 år en median OS 33,5 mdr og samtidig median PFS 11,6 mdr. ORR 57,5% og 40 % gik i CR. Lenalidomide som monoterapi havde lavere værdier (ORR 34,2% og CR 13,2%) (117). Anvendelse af Polatuzumab kombineret med Bendamustin har vist bedre resultater end Bendamustin alene, med CR rater på 40% vs 18% og median OS 12 mdr vs 5 mdr direkte sammenlignet i patienter der ikke er kandidater til HDT forløb. (118). Der er pågående studier med andre kombinationer med Polatuzumab.

### Rationale (Anbefaling 8 & 9)

Der anbefales på baggrund af ZUMA7 CAR-T behandling i 2 linje til yngre med primær refraktær/hurtig relaps under 12 mdr. (se venligst anbefaling 11 for kriterier).

Hvis patienterne ikke opfylder kriterier til CAR-T anbefales et HDT forløb.

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

Valget af 2.linje behandling forud for HDT er et mere åbent spørgsmål. Der er ikke nogen evidens for at et bestemt regime er at foretrække. R-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-DHAOx, 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-COPE, R-CVP overvejes under hensyntagen til kumuleret antracyklindosis.
- Sygdomskontrollerende behandling i øvrigt – hvor der ikke kan anbefales et bestemt regime.
- Palliativ behandling.
- Stråleterapi ved lokalt recidiv.

## 11. 3.+ Linje behandling (A-D)

Der skelnes mellem refraktær sygdom, hvor progression opstår mindre end 6 måneder efter seneste behandlingslinje, og relaps der opstår mere end 6 måneder efter seneste behandling:

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

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 12 **[B]**.

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter autolog transplantation, hvis sygdommen er kemosensitiv **[A]**, se anbefaling 13.

Patienter hvor HDT/ASCT er intenderet kan ved manglende sufficient respons efter 2-3 serier 2.linje behandling skiftes til et af de andre anbefalede 2.linje regimer.

3.linje R-kemoterapi kan overvejes når recidiv opstår mere end 18 måneder efter seneste behandling, men vil kun sjældent have længerevarende effekt ved kortere remissionsvarighed. Ved tidligt recidiv bør kemofrie behandlinger overvejes, herunder CAR-T, bispecifikke antistoffer og andre nye terapier (ikke godkendte af medicinerådet, skal ansøges hos regionale lægemiddelkomiteer)

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 potentielle bivirkninger hos den enkelte patient. Meget få prospektive forsøg er udført på patienter med 2+ recidiv af DLBCL. Fraset HDT/ASCT er behandlingsmulighederne som udgangspunkt identiske med 1. recidiv. Flertallet vil dog have komorbiditet og ringere almentilstand, 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 (115) 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. Hamadani publicerede i 2022 (119) resultaterne for 3. og 4. linjebehandling af DLBC. For patienter som modtog kemoterapi var tre-års overlevelsen ca. 20%

Med ovenstående i mente kan følgende regimer overvejes evt. med tillæg af CD20 antistof: GDP (104), CEOP (99), CVP (120) eller GemOx (108). Alternativt enkeltstof behandling med: gemcitabin (121), pixantrone (114), bendamustin (122), lenalidomid (116) (pt. kun godkendt til MCL). Desuden anvendes ofte peroral CCVP med eller uden rituximab.

Polatuzumab er godkendt i EMA til behandling af relaps/refraktær diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), i kombination med bendamustin og rituximab til patienter, der ikke er kandidater til HDT (118). 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)). Behandlingen er 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 (117). 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%. Tafasitamab er ikke godkendt af medicinerådet.

Loncastuximab tesirine blev i 2022 godkendt af EMA som 3.+ linje behandling af DLBCL (123). 48% responderede på behandlingen, hvor 31% var i fortsat remission efter 2 år. Præparatet er ikke godkendt af medicinerådet.

Epcoritamab og glofitamab hører til gruppen af T-celle engagerende antistoffer = bispecifikke antistoffer. Begge er godkendt af EMA i 2023 til 3. linje behandling af DLBCL. For glofitamab responderede 28 ud af 108 patienter med CR, hvor 75% fortsat var i CR efter 12 måneder (124). Epcoritamab har vist komplet respons hos 38% (125) som mediant varede 12 måneder. Medicinerådet har endnu ikke taget stilling til anvendelse af epcoritamab og glofitamab i Danmark.

## 12. CAR-T behandling (A-B)

2.linje behandling, recidiv < 12 mdr: Yescarta og Breynzi er godkendt til af EMA og FDA. (styrke A). Yescarta er godkendt af Medicinerådet. Se anbefaling 9.

3 linjebehandling og senere: CAR-T behandling kan være en effektiv behandling for nogle patienter med recidiv efter autolog transplantation eller som har tilbagefald efter/er refraktære for anden linje behandling.[B] Yescarta, Kymriah og Breynzi er godkendte af EMA og FDA.

Da CAR-T behandling ikke er godkendt af Medicinerådet udover til udvalgte patienter i anden linje (anbefaling 9), kan man overveje at søge tilladelse til brug hos en af de regionale lægemiddelkomiteer, hvis man efter diskussion i nationalt regi finder patienten egnet til CAR-T behandling i henhold til en af de EMA godkendte indikationer.

CAR T- celle behandling er en effektiv behandling for patienter, der er refraktære for 1. 2. eller senere linje behandling eller har recidiv efter autolog ASCT **[A, B]**

Baggrund: CAR-T celle behandling er et 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. Patienterne har en dårlig prognose og reponderer sjældent langvarigt på kemoterapi. SCHOLAR-1 var primært en opgørelse af behandlingsresultater hos patienter med tilbagefald efter 2. linjer behandling inklusive tilbagefald efter HDT/ASCT. Responsraten på (immun)kemoterapi var 26%, CR-raten 7% og medianoverlevelsen 6,3 mdr. Kun 20 % af patienterne var i live efter 2 år. (115).

Der er tre FDA/EMA godkendte produkter, som er godkendt til behandling af recidiverende/refraktært. Medicinerådet har ikke godkendt CAR-T behandling til gruppen af patienter, der har

tilbagefald efter andenlinjebehandling inklusive tilbagefald efter HDT/ASCT. I disse situationer kan man overveje at drøfte patienten i nationalt regi og ved enighed om CAR-T ansøge en af de lokale regionale lægemiddelkomitéer om brug på enkelt patient niveau. Der findes ingen direkte sammenligning mellem CAR-T celle behandling og kemoterapi efter andenlinje behandling.

### Litteratur og evidensgennemgang

FDA har godkendt Yescarta på basis af ZUMA-1 studiet (77), et phase II studie, hvor 111 patienter med recidiv af eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom blev inkluderet. De inkluderede patienter skulle have tilbagefald efter mindst to linjer kemo-immunoterapi tidligere eller have recidiv indenfor 12 mdr. efter autolog stamcelletransplantation. Bridging terapi var ikke tilladt. ZUMA-1 studiet viste overall respons rate på 84% og komplet remissions rate på 54 %. Hos patienter med respons, havde 42% fortsat respons efter 15,4 mdr median follow-up og 52% af alle patienter 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. Der var to behandlingsrelaterede dødsfald. (126). Langtidsopfølgning viser, at der er meget få relaps efter 1 år. Efter en median follow-up på 5 år, var 5-års overlevelsen 42%. (77).

Kymriah blev godkendt på basis af Juliet studiet (127). 165 patienter blev inkluderet i studiet, hvoraf 93 modtog tisa-cel infusion. Bridging var tilladt. Den samlede responsrate var 52%, CR raten 40%. Efter 12 måneder var 79% af CR patienter fortsat i remission. (128). Studier af real-world patienter behandlet med Yescarta og Kymriah viser lignende responsrater og toksicitet som i kliniske studier på trods af at mange patienter ikke opfyldte inklusionskriterierne i studierne (128).

Liso-cel, blev godkendt på baggrund af Transcend studie; 344 blev leukaferet hvoraf 269 modtog liso-cel. Ud af de 256 patienter, der kunne evalueres for respons, opnåede 73% et respons og 53% komplet respons. (127)

Der er to karakteristiske bivirkninger til CAR-T: cytokine release syndrom (CRS) og neurologiske bivirkninger. Hos en betydelig del af patienterne er disse alvorlige (Grad 3-4) og kræver intensiv behandling. Dødsfald er pga bivirkningerne er ikke hyppige men forekommer. Der henvises til afdelingernes instrukser for information.

### Prognostiske faktorer for effekt og toksicitet ved CAR T-celle behandling:

CAR-T behandling er en lovende behandling for R/R DLBCL, men kun 40-50% har varig effekt og mulig helbredelse. De resterende recidiverer efter CAR-T. Der er ikke identificeret sikre prognostiske faktorer i de kliniske studier. Man kunne ikke påvise dårligere behandlingsresultater hos patienter med traditionelle højrisikofaktorer som fx dobbelt hit forandringer, høj aalPI, bulk sygdom. Patienter >65 år klarede sig som yngre patienter.

Prognostiske faktorer er undersøgt i retrospektive studier. Prognostiske faktorer kan opdeles af i) patient-relaterede som fx alder, køn, ECOG PS; ii) tumorbyrde-relaterede som LDH, metabolisk tumor volumen (MTV), ændring af MTV fra leukaferese til CAR-T infusion og iii) faktorer relateret til CAR-T produkt som peak CAR-T koncentration, CAR-T persistens, og T-celle subset i CAR-T produkt. En af de største retrospektive analyser er fra US Lymphoma CAR T consortium. Høj LDH, ECOG PS 2-4, alder < 60, mandligt køn og bilirubin > 1,5 g/dl var associeret med dårligere PFS og OS. Derudover var OS negativt påvirket af bridging behandling. (129) Høj metabolisk tumor volumen er formentlig associeret med en dårligere outcome, men der er ingen konsensus

om cut-off værdien af lav vs. høj MTV. Således er meget stor variation i de publicerede studier med cut-off værdi så lavt som 11mL (130), mellemhøj som 147,5 ml (131) og helt op til 500 ml.

Man har også forsøgt at integrere flere parametre, som fx MTV, TLG, deres ændringer og antal ekstranodal lokaliseringer i prognostiske scores (132, 133). Studierne er baseret på forholdsvis lave antal patienter og dermed behæftet med usikkerhed. Generelt kan det dog udledes, at en høj tumorbyrde og hurtigt progredierende sygdom er associeret med dårligere behandlingsresultater. Der er dog ingen konsensus om definition af høj tumorbyrde/høj MTV eller en måleenhed for progressionshastighed. Cirkulerende tumor DNA har vist sig at være associeret med prognose (134), men kræver validering før klinisk ibrugtagning. Høj tumorbyrde og forhøjede inflammatoriske markører som høj CRP og ferritin er associeret med højere risiko for toksicitet, men igen mangler konsensus om cut-off værdier. (135)

CAR T-cell ekspansion, AUC af CAR T koncentration, T-celle subtyper ved ekspansion er også associeret med outcomes. Der er formentlig forskel i kinetic i CAR T-celle produkter, hvor CAR T-celle med CD28 costimulatory domæn opnår en højere peak ved ekspansion sammenlignet med 4-1BBB kostimulatory domain, mens 4-1BBB CAR T-celle har tendens til længere persistens. Til sidst påvirker patientrelaterede faktorer og komorbiditet behandlingsresultaterne efter CAR-T (136). CIBMRT er et eksempel på en prognostisk score, som er prædiktiv for outcome efter CAR-T behandling.(137)

Der er behov for yderligere data for optimal udvælgelse af patienter til CAR-T behandling.

### 13. Allogen transplantation (B)

Yngre patienter (alder < 45) med kemosensitivt recidiv mindst 12 måneder efter autolog KMT eller patienter med recidiv hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp. autolog KMT.	Henvi sning til allogen KMT ved god performance score, respons på forudgående kemoterapi, og begrænset komorbiditet. <b>[B]</b>
Patienter mellem 45-70 år med kemosensitiv recidiv efter autolog KMT eller hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp autolog KMT	Henvi sning til mini-allogen KMT ved lav CIBMTR's prognostiske index samt respons på forudgående kemoterapi. Ved PR bør man forud for henvi sning diskutere videre forløb med den transplanterende afdeling <b>[B]</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 for overlevelse og den videre sygdomskontrol.

#### Litteratur og evidensgennemgang

På basis af EBMT-registret blev 101 patienter DLBCL og tilbagefald efter autolog KMT undersøgt. Af de 101, fik 37 myeloablative konditionering, mens 64 fik non-myeloablative konditionering. Efter 3 år var samlet PFS 42% og



OS 54%. Patienter med refraktær sygdom havde hyppigere recidiv. Under 12 måneder siden autolog KMT var også associeret med ringere outcomes. Non-myeloablative behandling var muligvis associeret med lavere non-relapse mortalitet og højere relapsrisiko. (138)

Med udgangspunkt i CIBMTR databasen blev 503 patienter behandlet med allogen KMT for DLBCL inkluderet i et studie. PFS var ringere ved Karnofsky score <80, kemoresistens, allogen KMT mindre end et år siden autolog KMT, og myeloablative behandling. Karnofsky score <80, allogen KMT mindre end et år siden autolog KMT, og myeloablative behandling var associeret med dårligere OS. Der blev konstrueret en prognostisk score, hvori Karnofsky score <80, kemoresistens og allogen KMT mindre end et år siden autolog KMT indgik. 3-års PFS for lav-risiko gruppen var 40% mod 6-11% for høj-risiko gruppen. (139)

Det er vigtigt at bemærke, at studier, der rapporterer OS efter allogen transplantation, baseres på en højt selekteret gruppe. I mange tilfælde vil kandidater til allogen ikke kunne bringes i remission og dermed ikke transplanteres. Derfor skal ovenstående tal ikke betragtes som intention-to-treat.

## 14. Understøttende behandling (B-D)

Forbehandling	Ældre patienter ( $\geq 60$ år) og yngre med stor tumorbyrde kan have gavn af forbehandling med prednisolon 100 mg p.o. dagligt i 5-7 dage <b>[B]</b>
G-CSF	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer gives G-CSF (depot) uanset alder.  Til ældre ( $\geq 60$ år) anbefales G-CSF (depot) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer <b>[B]</b> .
Pneumocystis jirovecii profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14 og DA-EPOCH anbefales sulfotrim profylakse uanset alder.  Til ældre ( $\geq 60$ år) anbefales sulfotrim profylakse til alle under CHO(E)P 14/21 og DA-EPOCH <b>[C]</b> .
Herpes profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer anbefales valaciclovir profylakse uanset alder.  Til ældre ( $\geq 60$ år) anbefales valaciclovir profylakse uanset behandlingsregime <b>[C]</b> .  Valaciclovir har bedre biotilgængelighed end aciclovir <b>[D]</b> .

Hepatitis profylakse	<p>Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på tidligere hepatitis B infektion skal monitoreres løbende for hepatitis B sygdomsaktivitet</p> <p>Forebyggende antiviral behandling skal indledes i henhold til gældende retningslinjer i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling <b>[A]</b></p>
Kalk og D-vitamin	Kalk og D-vitamin anbefales under prednisolon behandling <b>[A]</b>

## Litteratur og evidensgennemgang

Forbehandling med vincristin og prednisolon blev anbefalet af DSHNHL til ældre, da man observerede en bedring i performancestatus inden opstart af kemoterapi. Denne effekt kan udnyttes hos ældre inden behandling ved skønnet behov samt hos yngre med stor tumorbyrde, hvor reduktion af tumormængde kunne reducere risiko for tumorlyse.

G-CSF er obligatorisk ved 14-dages regimerne og mere intensive regimer uanset alder. G-CSF anbefales også som primær profylakse til alle ældre ( $\geq 60$  år) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer (140). Derudover kan G-CSF anvendes som sekundær profylakse ved fare for potentielt livstruende infektioner eller for at kunne opretholde behandlingskadence og behandlingsdosis.

Pneumocystis jirovecii ses oftere under 14-dages end 21-dages regimer (141, 142). Sulfotrim profylakse anbefales derfor til alle under CHO(E)P-14 og DA-EPOCH uanset alder. Til ældre ( $\geq 60$  år) anbefales sulfotrim profylakse også under CHO(E)P-21 (143).

Varicella zoster (VZV) ses hyppigere blandt patienter som behandles med kemoterapi. Alene diagnosen medfører en HR på 2,4 men øges til HR 4 under behandlingsfasen (144). Et mindre retrospektivt studie påviste at lymfocytopeni, dårlig performance, højt stadium, autolog stamcelletransplantation, multiple cykler kemoterapi og fludarabin behandling medførte øget risiko for at udvikle VZV infektion. (145). Flere studier har også vist en højere prævalens af herpes simplex (HSV) infektion eller reaktivering hos cancerpatienter, og reaktivering af HSV-1 er signifikant associeret med kemoterapi-induceret oral mucositis. Valaciclovir behandling anbefales frem for Aciclovir pga. bedre biotilgængelighed. (146).

Det er velkendt, at patienter med eksisterende eller tidligere hepatitis B har signifikant øget risiko for reaktivering og ubehandlet er i risiko for at udvikle et fatalt forløb. Der henvises til eksisterende retningslinjer fra de videnskabelige selskaber (147).

Under behandling med systemisk glukokortikoidbehandling har patienter en øget risiko for osteoporose og knoglefrakturer. Derfor bør daglig indtagelse af calcium på minimum 800 mg og vitamin D 20-40 mikrogram sikres (148). To danske studier har vist, at DLBCL pt. er i øget risiko for osteoporotiske hændelser under/efter 1. linjebehandling med R-CHOP (149, 150).

## 15. Radioterapi (B-C)

Det anbefales at konsoliderende strålebehandling overvejes til patienter med metabolisk aktiv restsygdom (DS 4-5), f.eks til udvalgte patienter efter førstelinjebehandling eller i forbindelse med HDT/ASCT. **[C]**

Strålebehandling bør overvejes til udvalgte ældre patienter, hvor der er behov for reduktion af den cytotoxiske behandling. **[B]**

Strålebehandling mod scrotum bør gennemføres efter systemisk behandling hos patienter med testislymfom, også selvom der er opnået CR efter kemoterapi. **[C]**

### Litteratur og evidensgennemgang

#### *Stadium*

*I-II:*

Stråleterapi bør overvejes til patienter med lokaliseret sygdom behandlet med 3 serier R-CHOP x 3 mindre intensiv kemoterapi med mindre andre forhold taler imod.

Hos patienter, som behandles med mere langvarig/intensiv kemoterapi, bør strålebehandling overvejes, hvis der ved endt kemoterapi er metabolisk aktivt restlymfom (DS 4 eller 5), hvor sygdommen skønnes bedst behandlet med stråleterapi og ikke systemisk andenlinjebehandling. Strålebehandlingen gives som beskrevet i retningslinjer fra The International Lymphoma Radiation Oncology Group (151). 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 systemisk behandling giver høj chance for sygdomsfri overlevelse. OS gevinsten er usikker (152), men skal strålebehandling skal overvejes til patienter med et enkelt PET-positivt restlymfom 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 doser op til 55 Gy overvejes (153).

#### *Bulky- og non-nodal/ekstra-nodal sygdom:*

Værdien af planlagt radioterapi i tillæg til immunkemoterapi ved bulky sygdom er usikker. Tidligere har strålebehandling været betragtet som standard of care til denne gruppe patienter, men strålebehandling bliver i dag ofte vejledt af EOT-PET/CT hos denne gruppe (153). 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 (154).

Strålebehandling må således overvejes i følgende situationer:

Mod initielt bulky sygdom eller non nodal involvering hos patienter med avanceret (stadium III-IV) sygdom med EOT-PET/CT positivt restlymfom (DS 4-5). Der gives 2 Gy x 15-20, 5 F/W mod området med bulky sygdom

initielt. Behandlingen gives som beskrevet i Guidelines fra The International Lymphoma Radiation Oncology Group (153).

#### *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 gives som monoterapi ved lokaliseret sygdom i situationer, hvor patienten ikke er kandidat til kemoterapi (153).

#### *Strålebehandling i forbindelse med HDT/ASCT:*

Patienter, der er kandidater til HDT/ASCT-behandling kan drage fordel af bestråling med residualsygdom enten før eller umiddelbart efter HDT/ASCT. Hvis behandlingen gives efter HDT/ASCT er der ingen data omkring optimal timing. Praksis er at give RT hurtigst muligt efter at patienten er ovre de akutte HDT/ASCT bivirkninger, helst inden 6-8 uger efter stamcelle infusionen (155).

#### *Dosis*

I forbindelse med COVID 19 pandemien blev der opnået erfaring med kortere behandlingsregimer end standard. Erfaringerne er ikke opgjort systematisk, så evidensen er lav. Der foreligger konsensus guidelines (156) som angiver, at kemosensitiv aggressivt lymfom f.eks. kan behandles med 25 Gy på 5 fraktioner eller 27 Gy på 9 fraktioner. Ved kemorefraktær sygdom foreslås 30 Gy på 6 fraktioner. Hvis patienten ikke er kandidat til kemoterapi foreslås 36 – 39 Gy på 12 – 13 fraktioner. Ovenstående tidsmæssigt afkortede regimer er ikke førstevalg, men kan bruges i særlige situationer.

Palliativ 5 x 5 eller ved kort restlevetid 8 Gy x 1

#### *Særlige*

#### *Topografiske*

#### *lokalisationer:*

*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. For indikation for EOT PET/CT guided strålebehandling, se anbefaling 4.

*CNS Lymfom:* Der henvises til Dansk Lymfomgruppes retningslinjer for primære CNS lymfomer.

*Testis Lymfom:* Efter immunkemoterapi gives strålebehandling mod skrotum. Ved testikulær DLBCL er risikoen for sygdom i kontralaterale testis 42 % efter 15 år hos patienter som ikke behandles profylaktisk strålebehandling mod scrotum (157). Strålebehandlingen er også vist at være forbundet med bedre OS (158). Almindelig anvendt dosis er til kontralaterale testis er 30 Gy hvis den lymfomafficerede testikel er bortopereret (154).

*DLBCL, Leg type:* Ved lokaliseret sygdom gives strålebehandling til det involverede område efter immunkemoterapi (142). 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 (159).

*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 stadietdeling (PET/CT). Der udføres akut MR-scanning af hele spinalkanalens 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). 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.

## 16. Responseevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D)

Scanning efter afsluttet behandling	<p>Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT cirka 4 til 8 uger efter afsluttet kemoterapi eller cirka 10-12 uger efter afsluttet strålebehandling <b>[B]</b></p> <p>EOT-PET/CT kan udelades hos patienter som ved interim PET/CT efter 3 serier R-CHOP har opnået CR og som kun har modtaget en serie R-CHOP efter interim PET/CT <b>[D]</b></p>
Opfølgning af patienter som har opnået CR efter kurativ 1. linjebehandling	<p>Klinisk opfølgning hver 3-4. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 1 år. Patienten kan herefter afsluttes. På individuel basis kan patienter følges i 3 år. <b>[C]</b></p> <p>Der anbefales en kontrol cirka 11 måneder efter afsluttet behandling til HDT/ASCT og CAR-T egnede patienter <b>[D]</b></p> <p>Der anbefales ingen opfølgende rutineskanninger til patienter, som har opnået CR <b>[C]</b></p> <p>Fremmøder kan erstattet af PRO/telefon kontakt på individuel vurdering <b>[D]</b></p>

For patienter, hvor responseevaluering (EOT-PET/CT) ikke viser CR efter kurativ 1. linjebehandling	<p>Det tilrådes, at patienten diskuteres ved MDT-konference.</p> <p>Ved mistanke om lokaliseret restsygdom kan strålebehandling overvejes, alternativt overvejes behandling som refraktær sygdom. Forudgående biopsi bør foretages hvis muligt.</p> <p>Ved mistanke om falsk positive EOT PET/CT anbefales ny skanning efter 2-3 måneder <b>[C]</b></p>
Opfølgning af patienter i CR efter 2. linjebehandling med HDT/ASCT eller CAR-T	<p>Klinisk opfølgning hver 3. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 4 år. Rutineskanninger anbefales ikke til patienter som har opnået CR efter HDT/ASCT. Rutineskanninger (1-2) kan overvejes på individuel indikation CAR-T i de første 12 måneder efter CAR-T. Fremmøder kan erstattes af pro/telefon på individuel vurdering <b>[D]</b></p>
Opfølgning af patienter i CR efter 3. linjebehandling eller senere samt opfølgning af patienter, der ikke har modtaget kurativ behandling i seneste linje	<p>Opfølgningsprogram sammensættes ud fra individuelle skøn</p>

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 (61). Billeddiagnostisk opfølgning hos asymptomatiske patienter bidrager sjældent til detektering af tilbagefald og er ikke umiddelbart associeret med en overlevelsesfordel. (160-162). Derfor anbefales ikke rutinebrug af billeddiagnostik medmindre der er mistanke om recidiv. Patienter, der er i CR efter behandling og fortsat er i CR har restoverlevelse meget tæt på baggrundsbefolkningen (163, 164).

For patienter, der kunne være kandidater til CAR-T i anden linje behandling, bør opfølgning tilrettelægges således at recidiver så vidt muligt opspores indenfor 12 måneder efter afsluttet førstelinje behandling. En kontrol cirka 11 måneder efter afsluttet behandling er en mulighed.

Der er pågående projekter til afklaring af PRO's rolle i opfølgningen af lymfom patienter. Et enkelt dansk forsøg er afsluttet og viste, at opfølgning via PRO/telefon var muligt og sikkert (165). Dokumentationen er yderst sparsom. Efter første års standard opfølgning kan videre opfølgning med fremmøde forsvarligt kombineres eller erstattes med PRO/telefon konsultationer på individuel vurdering, specielt hos patienter med god egenomsorg.

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"

kunne tilbydes pallierende og understøttende foranstaltninger som fx kommunal rehabilitering og genoptræningsplaner ved behov (166).

For patienter i PR efter afsluttet førstelinjebehandling skal situationen håndteres individuelt. Ved mistanke om falsk positiv EOT PET/CT vil foranstaltninger ofte indebære hyppig klinisk opfølgning og parakliniske undersøgelser (herunder bl.a. fornyet CT- eller PET/ CT-skanninger efter 2-3 måneder). Den intensiverede opfølgning fortsætter, indtil der er opnået CR eller stabil PR (f.eks. uforandrede forhold efter 2-3 måneder og fravær af kliniske/biokemiske tegn på aktiv sygdom). Hvis der er mistanke om residual sygdom, bør biopsi om muligt foretages. Konsoliderende strålebehandling til lokaliseret restsygdom, specielt hos ældre, eller iværksættelse af regelret andelinje behandling er muligheder.

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. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
5. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
6. 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.
7. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394(10216):2271-81.
8. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;139(6):822-34.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Vidal L, Shpilberg O, Gurion R, Monsef I, Raanani P, Ram R, Gafter-Gvili A. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.



16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Melen CM, Enblad G, Sonnevi K, Junlen HR, Smedby KE, Jerkeman M, Wahlin BE. Chemotherapeutic intensity and survival differences in young patients with diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol*. 2016;175(4):614-22.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-9.
25. Leppä S, Jørgensen J, Karjalainen-Lindsberg ML, Beiske K, Nørsgaard P, Drott K, et al. BIOMARKER-DRIVEN TREATMENT STRATEGY IN HIGH RISK DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: RESULTS OF A NORDIC PHASE 2 STUDY. *Hematological Oncology*. 2021;39(S2).
26. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trneny M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63.
27. Dinmohamed AG, Issa DE, van der Poel MWM, Schouten HC, Lugtenburg PJ, Chamuleau MED, et al. Treatment and relative survival in very elderly patients with DLBCL in The Netherlands: a population-based study, 1989 to 2015. *Blood Adv*. 2017;1(21):1839-41.
28. Juul MB, Jensen PH, Engberg H, Wehberg S, Dessau-Arp A, Haziri D, et al. Treatment strategies and outcomes in diffuse large B-cell lymphoma among 1011 patients aged 75 years or older: A Danish population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2018;99:86-96.
29. Sonnevi K, Wasterlid T, Melen CM, Harrysson S, Smedby KE, Wahlin BE. Survival of very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma according to treatment intensity in the immunochemotherapy era: a Swedish Lymphoma Register study. *Br J Haematol*. 2021;192(1):75-81.
30. Gobba S, Moccia AA, Gulden-Sala W, Conconi A, Diem S, Cascione L, et al. 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. *Hematol Oncol*. 2018;36(1):84-92.

31. Bataillard EJ, Cheah CY, Maurer MJ, Khurana A, Eyre TA, El-Galaly TC. Impact of R-CHOP dose intensity on survival outcomes in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Blood Adv.* 2021;5(9):2426-37.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
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, Advani R, Roschewski M, Walters KM, Chen CC, Baratto L, et al. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. *Haematologica.* 2018;103(8):1337-44.
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. Zucca E, Davies A, Kryachok I, Ciccone G, Ceriani L, Botto B, et al. Observation vs. radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma patients with complete response to standard immunochemotherapy: The IELSG37 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(17\_suppl):LBA7505-LBA.
42. Martelli M, Ferreri AJ, Fau - Agostinelli C, Agostinelli C, Fau - Di Rocco A, Di Rocco A, Fau - Pfreundschuh M, Pfreundschuh M, Fau - Pileri SA, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. (1879-0461 (Electronic)).
43. Wasterlid T, Hasselblom S, Joelsson J, Weibull CE, Rassidakis G, Sander B, Smedby KE. 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.
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 (Baltimore)*. 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. 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.
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. Ghose A, Elias HK, Guha G, Yellu M, Kundu R, Latif T. Influence of Rituximab on Central Nervous System Relapse in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Role of Prophylaxis--A Systematic Review of Prospective Studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(8):451-7.
  65. 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.
  66. 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.
  67. 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.
  68. 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.
  69. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J, Ilariucci F, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(2):e110-e21.
  70. 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.
  71. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):20-7.
  72. 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.
  73. 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.
  74. 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.
  75. 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.
  76. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):114-9.
  77. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307-15.

78. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-57.
79. Ghafouri S, Timmerman J, Larson S, Mead MD. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy for relapsed/refractory secondary CNS non-Hodgkin lymphoma: comparable outcomes and toxicities, but shorter remissions may warrant alternative consolidative strategies? *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(4):974-7.
80. 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.
81. 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.
82. Eyre TA, Savage KJ, Cheah CY, El-Galaly TC, Lewis KL, McKay P, et al. CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2022;23(9):e416-e26.
83. 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.
84. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2766-72.
85. Torka P, Kothari SK, Sundaram S, Li S, Medeiros LJ, Ayers EC, et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics. *Blood Adv*. 2020;4(2):253-62.
86. Barraclough A, Alzahrani M, Ettrup MS, Bishton M, van Vliet C, Farinha P, et al. COO and MYC/BCL2 status do not predict outcome among patients with stage I/II DLBCL: a retrospective multicenter study. *Blood Adv*. 2019;3(13):2013-21.
87. Yahng S-A, Yhim H-Y, Kwak J-Y, Shin H-J, Moon JH, Eom H-S, et al. S229: PROPHYLACTIC EFFICACY OF INTRATHECAL VERSUS INTRAVENOUS METHOTREXATE FOR CNS RELAPSE IN HIGH-RISK DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA: A PHASE III RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY. *HemaSphere*. 2023;7(S3).
88. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 2022;139(16):2499-511.
89. Lewis KL, Jakobsen LH, Villa D, Smedby KE, Savage KJ, Eyre TA, et al. High-Dose Methotrexate as CNS Prophylaxis in High-Risk Aggressive B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023:JCO2300365.
90. 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.
91. Guidelines®) NCPGiON. B-Cell Lymphomas. 2023.
92. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32(2):302-14.
93. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465.
94. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.

95. Baech J, Hansen SM, Lund PE, Soegaard P, Brown PN, Haaber J, et al. Cumulative anthracycline exposure and risk of cardiotoxicity; a Danish nationwide cohort study of 2440 lymphoma patients treated with or without anthracyclines. *Br J Haematol*. 2018;183(5):717-26.
96. 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.
97. Linschoten M, Kamphuis JAM, van Rhenen A, Bosman LP, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2020;7(4):e295-e308.
98. 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.
99. 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.
100. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha V, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):54-65.
101. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):528-36.
102. 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.
103. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-54.
104. 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.
105. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshta 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.
106. 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.
107. Trumbach R. Sodomy transformed: aristocratic libertinage, public reputation and the gender revolution of the 18th century. *J Homosex*. 1990;19(2):105-24.
108. 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.
109. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud 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.
110. Gong IY, Aminilari M, Landego I, Hueniken K, Zhou Q, Kuruvilla J, Hodgson DC. Comparative effectiveness of salvage chemotherapy regimens and chimeric antigen T-cell receptor therapies in

- relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma: a network meta-analysis of clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(10):1643-54.
111. 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.
  112. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, et al. 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*. 2021;56(7):1700-9.
  113. 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.
  114. 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.
  115. 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.
  116. 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.
  117. 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;106(9):2417-26.
  118. 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.
  119. Hamadani M, Liao L, Yang T, Chen L, Moskowitz C. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received At Least 3 Lines of Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(6):373-81.
  120. 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.
  121. Aribi M, Mesli N, Remla N, Sari BE, Taleb A, Touhami H, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(1):41-6.
  122. 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.
  123. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. *Haematologica*. 2023.
  124. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-31.

125. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(12):2238-47.
126. 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.
127. 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.
128. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45-56.
129. 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.
130. Breen WG, Young JR, Hathcock MA, Kowalchuk RO, Thorpe MP, Bansal R, et al. Metabolic PET/CT analysis of aggressive Non-Hodgkin lymphoma prior to Axicabtagene Ciloleucel CAR-T infusion: predictors of progressive disease, survival, and toxicity. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):127.
131. Dean EA, Mhaskar RS, Lu H, Mousa MS, Krivenko GS, Lazaryan A, et al. High metabolic tumor volume is associated with decreased efficacy of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(14):3268-76.
132. Sjöholm T, Korenyushkin A, Gammelgard G, Saren T, Lovgren T, Loskog A, et al. Whole body FDG PET/MR for progression free and overall survival prediction in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas undergoing CAR T-cell therapy. *Cancer Imaging.* 2022;22(1):76.
133. Ababneh HS, Ng AK, Abramson JS, Soumerai JD, Takvorian RW, Frigault MJ, Patel CG. Metabolic parameters predict survival and toxicity in chimeric antigen receptor T-cell therapy-treated relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2023.
134. Dean EA, Kimmel GJ, Frank MJ, Bukhari A, Hossain NM, Jain MD, et al. Circulating tumor DNA adds specificity to PET after axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(16):4608-18.
135. Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS, Jacobson CA, Miklos DB, Ghobadi A, et al. Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(19):4898-911.
136. Kittai AS, Huang Y, Gordon M, Denlinger N, Mian A, Fitzgerald L, et al. Comorbidities Predict Inferior Survival in Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Multicenter Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(1):46-52.
137. Hamadani M, Gopal AK, Pasquini M, Kim S, Qiu X, Ahmed S, et al. Allogeneic transplant and CAR-T therapy after autologous transplant failure in DLBCL: a noncomparative cohort analysis. *Blood Adv.* 2022;6(2):486-94.
138. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1342-8.
139. 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.
140. 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.



141. Venhuizen AC, Hustinx WN, van Houte AJ, Veth G, van der Griend R. Three cases of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) during first-line treatment with rituximab in combination with CHOP-14 for aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2008;80(3):275-6.
142. 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.
143. Hardak E, Oren I, Dann EJ, Yigla M, Faibish T, Rowe JM, Avivi I. The increased risk for pneumocystis pneumonia in patients receiving rituximab-CHOP-14 can be prevented by the administration of trimethoprim/sulfamethoxazole: a single-center experience. *Acta Haematol*. 2012;127(2):110-4.
144. 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.
145. 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.
146. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses*. 2023;15(2).
147. 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.
148. al. SLJe. Glukokortikoid-induceret Osteoporose. 2020.
149. Svendsen P, Shekrajka 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.
150. Baech J, Hansen SM, Jakobsen LH, Ovlisen AK, Severinsen MT, Brown PN, et al. Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: a Danish Nationwide Cohort Study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(6):1345-54.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. Berger MD, Trelle S, Büchi A, Jegerlehner S, Ionescu C, Chapelle T, Novak U. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. *Haematologica*. 2020;106:haematol.2020.249680.
156. Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, Ng A, Mikhaeel NG, Vogelius IR, et al. ILROG emergency guidelines for radiation therapy of hematological malignancies during the COVID-19 pandemic. *Blood*. 2020;135(21):1829-32.
157. 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.
158. 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.

159. 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.
160. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Nilsson-Ehle H, Szekely E, et al. Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):3993-8.
161. El-Galaly TC, Mylam KJ, Bogsted M, Brown P, Rossing M, Gang AO, et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2014;89(6):575-80.
162. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3506-12.
163. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066-73.
164. Jakobsen LH, Bogsted M, Brown PN, Arboe B, Jorgensen J, Larsen TS, et al. Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):778-84.
165. Sommer M, Frandsen L, Jensen P, Nielsen SR, Nielsen LB, Brondum RF, et al. Shared care follow-up of patients with B-cell neoplasms based on nurse-led telephone consultations and PRO-data: a feasibility study from the North Denmark Region. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):1047.
166. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi For fagfolk. Islands Brygge 67 2300 København S: Sundhedsstyrelsen; 2023 01.05.2023.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (udført i 2023)  
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. 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

Denne retningslinje forventes præsenteres til DLG plenum i maj 2024.

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Bestyrelsen Dansk Lymfomgruppe, December 2023

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 5. december 2023.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Brug af CART og bispecifikke antistoffer kan udløse merudgifter, men det er anført, at disse behandlinger kun bør anvendes hvis medicinrådet giver en generel anbefaling. Hvis ikke, må den enkelte kliniker med ansvar for behandling søge egen region om brug.

## Forfattere og habilitet

Nedenfor har de enkelte forfattere angivet interessekonflikter relevante for denne retningslinje. Alle aktuelle forhold og forhold, der er afsluttet indenfor 24 måneder, er angivet:

- Tarec Christoffer El-Galaly, Hæmatologisk afdeling, Aalborg (Formand)  
Interessekonflikter: Ingen (Ikke modtaget honorar for undervisning ved firmaarrangementer)
- Peter de Nully Brown, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet  
Interessekonflikter: Consultancy fees fra Roche, Gilead og Swedish Orphan.
- 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  
Consultancy fees fra Gilead, Roche, BMS og Novartis. Research Grant: Genentech
- Dorte Tholstrup, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet  
Ingen interessekonflikter.
- Anne Ortved Gang, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet  
Ingen interessekonflikter.
- Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet  
Ingen interessekonflikter.
- Stephen Hamilton Dutoit, Patologisk afdeling, Århus  
Ingen interessekonflikter.
- Danny Stoltenberg, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde  
Ingen interessekonflikter.

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 2023. 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 haft indflydelse på retningslinjearbejdet.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

## Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DLG i december 2025.

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra LYFO i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

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.

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 Assessment)
- 4) Polyfarmaci (medicingennemgang/sanering)
- 5) Psyko-social support (boligforhold, kontakt til pårørende, netværk)
- 6) Mentalfunktion (MMSE)
- 7) Funktionelle tests ("Up and Go", "Tinetti Gait and Balance Test", Hånd gribe styrke)

Ovenstående kan vurderes indenfor rammerne af Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), som anvendes i geriatrien, men som ikke er tilstrækkeligt valideret hos hæmatologiske patienter og i øvrigt sjældent er praktisk anvendeligt i daglig klinik (19, 20). 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](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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.