Diffust storcellet B-celle lymfom

Version 4.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
04. december 2025 (DLG)
Administrativ godkendelse
08. december 2025 (Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut)

REVISION
Planlagt: December 2027

INDEKSERING
Dansk Lymfomgruppe, Lymfom, delforløb, intervention

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 3.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefaling 1	Det er understreget at anbefaling 1) gælder ved både diagnose og tilbagefald, men at udredningsforløbene ved tilbagefald individualiseres (dvs. der ikke nødvendigvis er behov for alle undersøgelser) Antallet af blodprøver er reduceret Det er understreget at knoglemarvsundersøgelse kun bør udføres ved mistanke om anden hæmatologisk sygdom Det er indført, at man bør overveje en DXA-skanning til visse patientgrupper Det er beskrevet, at alle behandlingskrævende patienter bør på MDT Protokollerede behandlinger skal overvejes i alle behandlingslinjer.
Anbefaling 2	Afsnittet er revideret til kun at fokusere på WHO5, da det er den anvendte klassifikation i Danmark
Anbefaling 3	Bulk er revideret til at være tumor over 7.5 cm Testislymfom nævnes i behandlingsalgoritmen Anbefalingen er revideret, herunder udgår pola-R-CHP som en mulighed. Det understreges at peroral etoposid (200mg/m2) anses for ligeværdigt med intravenøs (100mg/m2) på dag 2 og 3 i R-CHOEP-behandlingen DA-EPOCH er indført som en behandling af patienter med høj risiko, som skønnes ikke at kunne tåle R-CHOEP BIOCHIC standard er indført som den primære behandling af høj-risiko pt.
Anbefaling 4	Uændret
Anbefaling 5	Uændret, fraset revideret evidensgradering
Anbefaling 6	Ved stadium I/II high-grade B-cell lymfom/DLBCL med double hit uden bulk henvises til anbefaling 3. Retningslinjer for CNS udredning/profylakse for high-grade B-cell lymfom/DLBCL med double hit følger nu de generelle retningslinjer for CNS profylakse hvis ikke BIOCHIC anvendes
Anbefaling 7	Ved behandling af ældre patienter med både systemisk og CNS-involvering af DLBCL ved primær diagnose anbefales ikke længere inklusion af ifosfamid
Anbefaling 8	Uændret
Anbefaling 9	Indikation for CAR-T er revideret i overensstemmelse med Medicinrådets anbefaling HDT/ASCT udføres kun ved kemosensitiv sygdom (god PR, DS4)

Anbefaling 10	Glofitamab-GEMOX er nævnt som en mulighed (EMA godkendt, men ikke godkendt af Medicinrådet). Dette baseret på STARGLO, der viste bedre overall survival i et randomiseret forsøg. Det er besluttet, at behandlinger, der ikke er godkendt af Medicinrådet kun nævnes specifikt, hvis de er baseret på randomiserede studier og viser en overlevelsesgevinst (evidensgrad A). I andre situationer, må indikation for ikke-godkendt behandlingen vurderes ud fra tilgængelige data på ansøgningstidspunktet
Anbefaling 11	Afsnittet er revideret. Der nævnes ikke specifikke behandlinger, der ikke er godkendt af Medicinrådet længere. Der nævnes muligheden for at undersøge for somatiske mutationer i tumor med henblik targeterede behandlingsmuligheder.
Anbefaling 12	Anbefaling 12 udgår, da CAR-T behandling er tilstrækkeligt dækket af øvrige anbefalinger
Anbefaling 13	Dette er nu anbefaling 12. Allogen transplantation nævnes som en mulighed ved kemosensitivt recidiv efter CART til patienter under 70 år. Denne retningslinje forholder sig ikke længere til differentiering mellem myeloablativ og non-myeloablativ transplantation, da dette vurderes af transplantationslægernes.
Anbefaling 14	Dette er nu anbefaling 13 Sulfotrim og valaciclovir behandlingsvarighed tilføjet Behandling med bisfosfonater i henhold til endokrinologiske retningslinjer tilføjet
Anbefaling 15	Dette er nu anbefaling 14 Det er tilføjet, at strålebehandling kan overvejes som led i CAR-T behandling, enten som turmorreducerende (debulking/holding) før CAR-T, som bridging i ventetiden på CAR-T, eller som konsoliderende behandling efter CAR-T behandling ved restsygdom
Anbefaling 16	Dette er nu anbefaling 15 PET/CT som responsevaluering og tidlig opfølgning efter CART er beskrevet.
Andre ændringer	Der nævnes ikke længere protokollerede behandlinger i de enkelte anbefalinger, men der er nu en generel anbefaling i udredning og diagnostik, hvor det understreges, at protokollerede behandlinger bør tilbydes alle patienter, hvis der er muligheder på afdelingen, og såfremt patienterne har et ønske om dette.

Der henvises til bilag 5 for tidligere versioners ændringslog.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 6
1. Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation (B-D) 6
2. Diagnostik og klassifikation (B-C) 8
3. Primærbehandling 18-80 år (A-B) 8
4. Primærbehandling, (>80 år) (B) 10
5. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (B-D) 10
6. Primærbehandling high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 translokation (B-D) 10
7. Risiko for sekundær CNS-involvering, CNS-udredning ved diagnose, CNS-profylakse og behandling af samtidig systemisk og CNS-involvering (B-D) 11
8. Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens eller betydelige kardielle risikofaktorer (B) 14
9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL/PMBCL) (A-B) 14
10. 2. Linje behandling, andre patienter (B-D) 15
11. 3.+ Linje behandling (A-C) 15
12. Allogen transplantation (B) 16
13. Understøttende behandling (B-D) 16
14. Radioterapi (B-C) 17
15. Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D) 17
2. Introduktion 19
3. Grundlag 20
1. Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation (B-D) 20
2. Diagnostik og klassifikation (B-C) 22
3. Primær behandling 18-80 år (A-B) 26
4. Primærbehandling, (>80 år) (B) 28
5. Behandling af Primært mediastinalt B-celle lymfom (B-D) 30
6. Primærbehandling high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 translokation (B-D) 32
7. Risiko for sekundær CNS-involvering, CNS-udredning ved diagnose, CNS-profylakse og behandling af samtidig systemisk og CNS-involvering (B-D) 33
8. Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens eller betydelige kardielle risikofaktorer (B) 39
9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL/PMBCL) (A-B) 41
10. 2. Linje behandling, andre patienter (B-D) 42
11. 3.+ Linje behandling (A-C) 43
12. Allogen transplantation (B) 45

13. Understøttende behandling (B-D) 46
14. Radioterapi (B-C) 48
15. Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D) 51
4. Referencer 54
5. Metode 64
6. Monitorering 67
7. Bilag 68
8. Om denne kliniske retningslinje 74

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation (B-D)

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.

Nedenstående gælder både ved primær diagnose og ved tilbagefald. Det er dog ikke nødvendigt at gentage alle undersøgelser igen ved tilbagefald, hvor behovet for de enkelte undersøgelser afhænger af tiden til tilbagefald, antallet af tilbagefald og hvilken behandling, der påtænkes (individualiserede udredningsprogrammer)

Undersøgelse	**Indhold**
Hæmatopatologisk revision	Diagnostik kræver repræsentativ biopsi, optimalt en excisionsbiopsi med mindre forhold ikke tillader dette. **[B]** Diagnosen bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling.
Klinisk-kemiske undersøgelser:	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. Erytrocyttype (blodtype), HIV-test, EBV-antistoffer, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C **[C].**
Billeddiagnostik	PET/CT-skanning **[B].** DXA-scanning til patienter over 70 år bør overvejes med henblik på at afklare indikation for bisfosfonat behandling **[C]**.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	Knoglemarvsundersøgelse bør ikke udføres rutinemæssigt når DLBCL-diagnosen er stillet. Denne bør kun udføres som diagnostisk undersøgelse hvis der er mistanke om anden hæmatologisk sygdom (f.eks. MDS eller anden tilstand, der har behandlingsmæssige konsekvenser) **[B]**.

Supplerende undersøgelser	**MR-scanning** af cerebrum bør altid udføres ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI (4-6) 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 **[B-C].** **Lumbalpunktur** bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI (score 4-6) 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 **[B-C].** **MUGA eller Ekkokardiografi** bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardiotoksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter ≥65 år **[C].**
Nedfrysning af sæd og kryopræservering af ovarievæv:	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT eller scrotal bestråling er der stor risiko for varig infertilitet **[B]**. Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, henvises til evt. fertilitetsbevarende rådgivning/intervention **[B].** Der henvises til retningslinje på hematology.dk
Risikostratificering	IPI og/eller **aaIPI** bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point **[B]:** • Alder 60+ • **Stadium III-IV** • **LDH over øvre normalgrænse** • **Performance status > 1** • Mere end 1 ekstranodal manifestation
Multidisciplinær konference (MDT)	Alle nydiagnosticerede patienter med DLBCL bør drøftes på MDT med henblik på behandlingsstrategi. Ved akut behandlingsbehov, bør behandlingen konfirmeres på en senere MDT **[D]**. Patienter, der ikke ønsker at modtage behandling eller ikke kan behandles på grund af almentilstanden/komorbiditet, skal ikke diskuteres på MDT **[D]**.

	For patienter med tilbagefald kan behandlingerne diskuteres i afdelingen eller på MDT, afhængigt af behov. Der er en mulighed for at diskutere CAR-T kandidater på den nationale CAR-T-konference **[D]**.
Protokollerede behandlinger	Alle patienter bør tilbydes inklusion i relevante protokoller såfremt der er et protokoltilbud. Dette gælder ved alle behandlingslinjer **[D]**.

2. Diagnostik og klassifikation (B-C)

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 **[B]**.
Diagnostisk materiale	Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude excideret in toto for at sikre adækvat prøvemateriale og for at kunne vurdere morfologien optimalt **[B]**. Nålebiopsier (bør være grovnål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer **[C]**.
Diagnose	Diagnosen DLBCL bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling **[B]**. .
Klassifikation	DLBCL diagnosticeres efter 5. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-5) **[B]**.

3. Primærbehandling 18-80 år (A-B)

Sygdomsgruppe: DLBCL	**Behandling**
Generelt	R-CHOP kan gives med 14 eller 21 dages interval. Behandlingerne anses for ligeværdige hvad angår effektivitet, men R-CHOP14 tolereres ofte dårligere og bør ikke anvendes til patienter over 65 år. **[A]**
St. I-II, non-bulk*, aaIPI=0-1	R-CHOP x 4 **[A]** Patienter med iPET+ (PMR) efter 3 serier R-CHOP bør behandles med yderligere 3 serier R-CHOP (i alt 6 serier). **[B]**

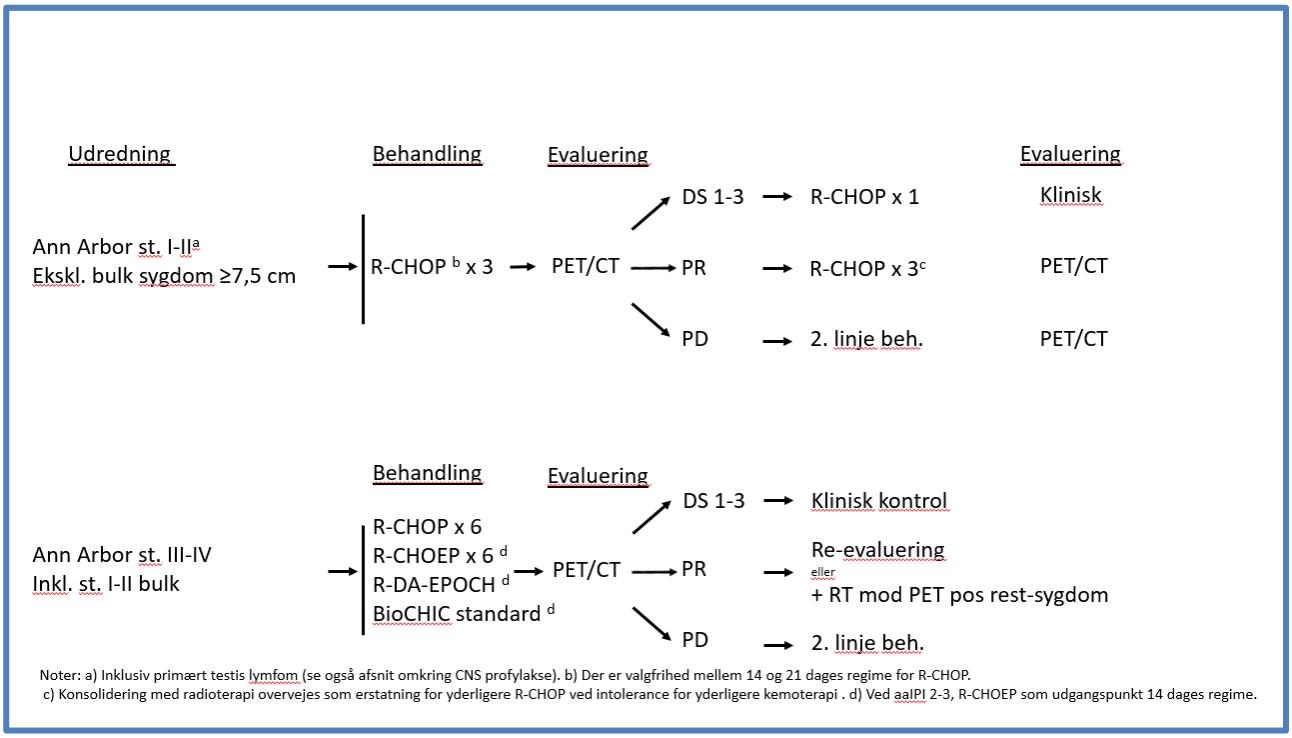
	Patienter, der ikke tåler yderligere kemoterapi efter 3 serier R-CHOP kan henvises til stråleterapi (gælder både CMR og PMR). **[A]** Patienter med stadium I-II testis lymfom# (aaIPI 0-1) behandles med 4 serier R-CHOP med CNS-profylakse (se anbefaling 7) og konsoliderende stråleterapi mod scrotum (se anbefaling 14). **[B]**
St. III-IV, aaIPI=1	R-CHOP x 6 **[A]**
Alle stadier, aaIPI 2-3 uden komorbiditet, alder op til 65 år.	R-CHOEP-14 x 6& **[B]** BIO-CHIC standard^ **[B]**
Alle stadier, aaIPI 2-3, ved komorbiditet eller alder mellem 60(65)-80 år.	R-CHOP x 6 **[A]** DA-EPOCH-R x 6 **[A/B]**

* Bulk defineres som tumor med max diameter >7,5 cm.

Ved stadium III-IV sygdom med involvering af testis behandles som stadium III-IV sygdom med CNS profylakse (se anbefaling 7) og konsoliderende strålebehandling mod scrotum (se anbefaling 14).

& I R-CHOEP-regimet kan 100mg/m^2 etoposid IV erstattes af 200mg/m^2 peroralt på dag 2 og 3.

^ BIO-CHIC-standard består af 2 serier R-CHOP med 2 serier interponeret HDMTX efterfulgt af 4 serier R-CHOEP og evt. 1 serie HDARAc konsolidering. BIO-CHIC med DA-EPOCH som i den eksperimentelle arm af BIO-CHIC kan anvendes i stedet for BIO-CHIC-standard i udvalgte tilfælde.



Figur 1: Retningslinje for 1. linje behandling af DLBCL.

4. Primærbehandling, (>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 "fitte" 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	R-CHOEP x 6 **[B]** eller DA-EPOCH-R x 6 **[B]** eller R-CHOP14 x 6 **[B]** 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 **[D]** Konsoliderende strålebehandling anbefales kun ved positiv eotPET med residual FDG optag svt. DS 4-5 **[C]** 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 **[D]**

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

For stadium III-IV anbefales intensive kemoterapiregimer, primært BIO-CHIC-behandling (R-CHOEP og DA-EPOCH-R tilgang i BIO-CHIC anses for ligeværdige) eller DA-EPOCH-R **[B]**

For stadium I-II sygdom uden bulk (>7,5 cm) henvises til anbefaling 3, da disse behandles som øvrige patienter med DLBCL **[B]**

Vedrørende CNS-profylakse til patienter, der ikke behandles med BIO-CHIC, henvises til de generelle anbefalinger i 7 **[B]**

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 nydiagnosticeret DLBCL, inklusive patienter med tidligere ubehandlet diskordant/compound lav-malignt lymfom (dvs transformerede lymfomer, der ikke tidligere er behandlede). CNS-udredning hos patienter med tilbagefald er en klinisk vurdering, der afhænger af symptomer og den planlagte behandlingsstrategi.

Risikopt	Patienter, der opfylder en eller flere af følgende punkter, anses for at være i højere risiko for sekundær CNS-involvering **[B]** • CNS-IPI ≥ 4 *eller* • involvering af > 2 ekstranodale strukturer *eller* • involvering af testis, nyrer eller binyrer *eller* • Indvækst hvor der billediagnostisk ikke kan udelukkes penetration til CNS, f.eks. orbita eller næse
CNS-udredning	Hos patienter, der har kliniske symptomer på CNS-involvering bør der, uanset risikofaktorer, foretages CNS-udredning med **[D]** • Lumbalpunktur med cytologi og flowcytometri • MR af cerebrum Patienter, der skønnes i betydelige risiko for CNS-involvering baseret på ovenstående risikofaktorer *uden* 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. **[D]** Hos patienter *uden* 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. **[D]**

Behandling af patienter **UDEN** dokumenteret CNS-involvering **[B/C]**	CNS-profylakse anbefales generelt ikke med undtagelse af DLBCL med involvering testis og/eller nyrer og/eller binyrer. **[C]** Ved brug af CNS-profylakse ved andre risikofaktorer end nyre/binyre/testis involvering, skal patientens risiko for senere CNS-involvering vejes nøje mod den toxicitet, som CNS-profylakse påfører. **[B]** Som CNS-profylakse anbefales: • HDMTX 3-3,5 g/m2 x 2, dog reduceret til 1,5-2 g/m2 x 2 til ældre eller patienter med labil nyrefunktion. HDMTX givet tidligt (interponeret) eller efter afsluttet R-CHO(E)P/DA-EPOCH-R anses som ligeværdige, men sidstnævnte anbefales generelt hvis risikoen for HDMTX-bivirkninger skønnes at være betydelige **[B/C]** IT-behandlinger, op til x 4 i forbindelse med R-CHOP, kan anvendes ved testisinvolvering, når HDMTX ikke kan anvendes. Udover dette, har IT-behandling ingen plads som CNS-profylakse ved DLBCL. **[B]** Hvis der er findes stærk indikation for CNS-profylakse i en situation, hvor HDMTX ikke kan anvendes, f.eks. på grund af nyrefunktion, kan HDAra-C overvejes efter nøje overvejelser omkring risici og potentielle fordele for den enkelte patient **[C]**
Behandling af patienter **MED** dokumenteret CNS involvering	Patienter med involvering i CSF (cytologisk undersøgelse) og/eller billeddiagnostisk CNS-involvering skal, hvis muligt, behandles med regimer, der både behandler den systemiske komponent og CNS-komponenten af DLBCL. **[B]** De primære anbefalede behandlinger er: **[B]** • MATRIX/R-ICE efterfulgt af HDT (MARIETTA) (yngre, fit) • R-CHOP alternerende med HDMTX (ældre, skrøbelig) Hos yngre med CNS-involvering og minimal systemisk involvering, anbefales det, at patienten behandles som et primært CNS lymfom (se CNS-lymfom retningslinjer) **[B]** Flowcytometrisk CSF-involvering uden positiv cytologi: Patienter med flowcytometriske tegn på DLBCL i CSF uden cytologisk påvisning af maligne celler har øget risiko for sekundær CNS-involvering. I disse tilfælde bør primærbehandlingen følge anbefaling 3, men med tillæg HDMTX x 2-4 (eller anden CNS profylakse, f.eks. IT eller HDAra-C når

	HDMTX ikke kan anvendes). Hvis det isolerede flowcytometriske fund skønnes at være betydeligt, bør man overveje behandling i henhold til retningslinjer for systemisk sygdom med CNS-involvering (se ovenfor) eller CNS-retningslinjen, afhængig af mængden af sygdom udenfor CNS (se CNS-lymfom retningslinjer) **[C]**

8. Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens eller betydelige kardielle risikofaktorer (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 kardiel komorbiditet eller risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom er valg af behandling en individuel vurdering **[B]**

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

9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL/PMBCL) (A-B)

Recidiv indenfor 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling	Til patienter med tidligt tilbagefald (under 12 mdr. efter afsluttet førstelinjebehandling) anbefales CAR-T behandling, hvis patienten er i god performance (0-1) **[A]** ● Ved væsentlig komorbiditet anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10.
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/ASCT med BEAM som konditioneringsregime hos i CR eller god PR efter remissions inducerende behandling **[A]** Til øvrige patienter anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10

● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed - [link til rapport fra Medicinrådet (vedr. lisocabtagene maraleucel), link til rapport fra Medicinrådet (vedr. axicabtagene ciloulecel)]

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.

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]**.

Glofitamab-GemOX kan overvejes. **[A]** (Behandlingen er under vurdering i Medicinrådet - [Medicinrådet vedr. glofitamab])

Behandlinger, der er godkendt af EMA på baggrund af ikke-kontrollerede studier (single-arm trials), men ikke anbefalet af Medicinrådet, kan overvejes. Behandlingerne kræver individuel ansøgning hos de regionale lægemiddelkomiteer.

11. 3.+ Linje behandling (A-C)

CAR-T anbefales til patienter i god performance (ECOG 0-1) med tilbagefald efter 2. eller flere linjer behandling eller som ikke opnår god PR efter induktionsbehandling forud for HDT/ASCT og som ikke tidligere er behandlet med CAR-T **[B].** ●

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter CAR-T, hvis sygdommen er kemosensitiv **[C],** se anbefaling 12.

3.linje R-kemoterapi kan overvejes når recidiv opstår mere end 12 måneder efter seneste behandling, men vil kun sjældent have længerevarende effekt ved kortere remissionsvarighed. **[C]**

Ved tidligt recidiv (<12 måneder) kan kemofrie behandlinger overvejes. Dette kan evt. være vejledt af resultat fra helgenom-sekventering (WGS) eller panelsekventering, som kan udføres, hvis det forventes, at en targeteret behandling vejledt af sekventeringsresultater vil kunne have positiv effekt. **[C]**

Glofitamab-GemOX kan overvejes. **[A]** (Behandlingen er under vurdering i Medicinrådet - [Medicinrådet vedr. glofitamab])

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

Behandlinger, der er godkendt af EMA på baggrund af ikke-kontrollerede studier (single-arm trials), men ikke anbefalet af Medicinrådet, kan overvejes. Behandlingerne kræver individuel ansøgning hos de regionale lægemiddelkomiteer.

● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed - [link til rapport fra Medicinrådet (vedr. lisocabtagene maraleucel), link til rapport fra Medicinrådet (vedr. axicabtagene ciloleucel)]

12. Allogen transplantation (B)

Hos patienter ≤70 år uden væsentlig komorbiditet med tilbagefald efter CAR-T kan henvisning til allogen KMT overvejes når sygdommen er kemosensitiv eller hvis der er opnået et tilfredsstillende respons på anden type behandling. **[C]**

13. Understøttende behandling (B-D)

Forbehandling	Patienter (≥60 år) og patienter med stor tumorbyrde (uanset alder) kan have gavn af forbehandling med prednisolon 75-100 mg p.o. dagligt i 5-7 dage. **[B]** Ved stor tumorbyrde bør forbehandling fokusere på reduktion af risiko for tumorlyse, herunder med adækvat væsketerapi og uratsænkende behandling. **[B]**
G-CSF	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer gives G-CSF (depot) uanset alder. **[B]**. Til patienter ≥60 år anbefales G-CSF (depot) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer. **[B].**
Pneumocystis jirovecii profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14 og DA-EPOCH anbefales sulfotrim profylakse uanset alder. **[C]** Til patienter ≥60 år anbefales sulfotrim profylakse til alle under CHO(E)P 14/21 og DA-EPOCH. **[C]** Varigheden er som udgangspunkt 3 måneder efter endt behandling.
Herpes profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer anbefales valaciclovir profylakse uanset alder. **[C]** Til patienter ≥60 år anbefales valaciclovir profylakse uanset behandlingsregime. **[C]** Varigheden er som udgangspunkt 3 måneder efter endt behandling. **[D]**
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på tidligere hepatitis B infektion skal monitoreres løbende for hepatitis B sygdomsaktivitet. **[A]** Forebyggende antiviral behandling skal indledes i henhold til gældende retningslinjer i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling. **[A]**

Kalk og D-vitamin	Kalk og D-vitamin anbefales til alle der modtager glukokorticoider som led i lymfombehandlingen. **[B]** Hvis der er lavet DXA skanning, bør der gives bisfosfonater i henhold til endokrinologiske guidelines. **[A]**

14. Radioterapi (B-C)

Konsoliderende strålebehandling kan overvejes til patienter med metabolisk aktiv restsygdom (DS 4-5), efter systemisk antineoplastisk behandling. **[C]**

Strålebehandling bør overvejes til udvalgte patienter, som får mindre intensiv kemoterapibehandling end den anbefalede**. [B]**

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

Strålebehandling kan overvejes som led i CAR-T behandling, enten som turmorreducerende (debulking/holding) før CAR-T, som bridging i ventetiden på CAR-T, eller som konsolidering efter CAR-T ved restsygdom **[C]**

15. Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D)

Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT cirka 4-6 uger efter afsluttet kemoterapi eller cirka 10-12 uger efter afsluttet strålebehandling. **[B]** 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. **[D]**

Opfølgning af patienter som har opnået CR efter kurativ 1. linjebehandling	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. **[C]** Der kan overvejes en kontrol cirka 11 måneder (erstatter 12 måneders kontrol) efter afsluttet behandling CAR-T egnede patienter, der skønnes at være i høj risiko for tilbagefald (iPET+ eller høj IPI). **[D]** Der anbefales ingen opfølgende rutineskanninger til patienter, som har opnået CR. **[C]** Fremmøder kan erstattes af PRO og/eller telefonkontakt og/eller videokonsultationer på individuel vurdering. **[D]**
For patienter, hvor responsevaluering (EOT-PET/CT) ikke viser CMR efter kurativ 1. linjebehandling	Det tilrådes, at patienten diskuteres ved MDT-konference. Ved mistanke om lokaliseret restsygdom kan strålebehandling overvejes, alternativt overvejes behandling som refraktær sygdom. Forudgående biopsi bør foretages hvis muligt, særligt hvis der er tale om nye læsioner. **[C]**. Ved mistanke om falsk positive EOT PET/CT anbefales ny skanning efter 2-3 måneder. **[C]**
Opfølgning af patienter i CR efter 2. linjebehandling med HDT/ASCT eller CAR-T	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 eller anden remissionsinducerende behandling (CAR-T undtaget). For CAR-T henvises til den nationale vejledning for CAR-T, hvor der aktuelt anbefales PET/CT efter 4 uger, 3 måneder og evt. 6 måneder (primært non-CMR ved 3 mdr.). **[C]** Fremmøder kan erstattes af PRO og/eller telefonkontakt og/eller videokonsultationer på individuel vurdering **[D]**
Opfølgning af patienter i CR efter 3. linjebehandling eller senere samt opfølgning af patienter, der ikke har modtaget kurativ behandling i seneste linje	Opfølgningsprogram sammensættes ud fra individuelle skøn **[D]**

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 stadieinddelingen 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 storcellet lymfom (tidl FL 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 primær er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

1. Udredning og stadieinddeling og risikostratifikation (B-D)

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.

Nedenstående gælder både ved primær diagnose og ved tilbagefald. Det er dog ikke nødvendigt at gentage alle undersøgelser igen ved tilbagefald, hvor behovet for de enkelte undersøgelser afhænger af tiden til tilbagefald, antallet af tilbagefald og hvilken behandling, der påtænkes (individualiserede udredningsprogrammer)

Tabel 1: Oversigt over diagnostiske undersøgelser før behandling af DLBCL. Ved recidiv kan nogle af disse undersøgelser udelades på individuelt skøn.

Undersøgelse	**Indhold**
Hæmatopatologisk revision	Diagnostik kræver repræsentativ biopsi, optimalt en excisionsbiopsi med mindre forhold ikke tillader dette. **[B]** Diagnosen bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling.
Klinisk-kemiske undersøgelser:	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. Erytrocyttype (blodtype), HIV-test, EBV-antistoffer, evt. EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C **[C].**
Billeddiagnostik	PET/CT-skanning **[B].** DXA-scanning til patienter over 70 år bør overvejes med henblik på at afklare indikation for bisfosfonat behandling **[C]**.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	Knoglemarvsundersøgelse bør ikke udføres rutinemæssigt når DLBCL-diagnosen er stillet. Denne bør kun udføres som diagnostisk undersøgelse hvis der er mistanke om anden hæmatologisk sygdom (f.eks. MDS eller anden tilstand, der har behandlingsmæssige konsekvenser) **[B]**.

Supplerende undersøgelser	**MR-scanning** af cerebrum bør altid udføres ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI (4-6) 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 **[B-C].** **Lumbalpunktur** bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS-sygdom. Ved høj CNS-IPI (score 4-6) 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 **[B-C].** **MUGA eller Ekkokardiografi** bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardiotoksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter ≥65 år **[C].**
Nedfrysning af sæd og kryopræservering af ovarievæv:	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT eller scrotal bestråling er der stor risiko for varig infertilitet **[B]**. Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, henvises til evt. fertilitetsbevarende rådgivning/intervention **[B].** Der henvises til retningslinje på hematology.dk
Risikostratificering	IPI og/eller **aaIPI** bør udregnes for alle patienter jvfr nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point **[B]:** • Alder 60+ • **Stadium III-IV** • **LDH over øvre normalgrænse** • **Performance status > 1** • Mere end 1 ekstranodal manifestation
Multidisciplinær konference (MDT)	Alle nydiagnosticerede patienter med DLBCL bør drøftes på MDT med henblik på behandlingsstrategi. Ved akut behandlingsbehov, bør behandlingen konfirmeres på en senere MDT **[D]**. Patienter, der ikke ønsker at modtage behandling eller ikke kan behandles på grund af almentilstanden/komorbiditet, skal ikke diskuteres på MDT **[D]**.

	For patienter med tilbagefald kan behandlingerne diskuteres i afdelingen eller på MDT, afhængigt af behov. Der er en mulighed for at diskutere CAR-T kandidater på den nationale CAR-T-konference **[D]**.
Protokollerede behandlinger	Alle patienter bør tilbydes inklusion i relevante protokoller såfremt der er et protokoltilbud. Dette gælder ved alle behandlingslinjer **[D]**.

2. Diagnostik og klassifikation (B-C)

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

Tabel 2: Diagnostik af DLBCL

Udredning	Udredning af DLBCL skal foretages ved hjælp af klinik, morfologi, immunhistokemi og relevant genetisk undersøgelse af tumor materiale **[B]**.
Diagnostisk materiale	Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude excideret in toto for at sikre adækvat prøvemateriale og for at kunne vurdere morfologien optimalt **[B]**. Nålebiopsier (bør være grovnål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer **[C]**.
Diagnose	Diagnosen DLBCL bør stilles af hæmatopatolog eller som minimum være revideret af en hæmatopatolog før behandling **[B]**. .
Klassifikation	DLBCL diagnosticeres efter 5. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-5) **[B]**.

Litteratur og evidensgennemgang

Den 4. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-4R) (1) er erstattet af to lymfomklassifikationer, som er kort beskrevet i foreløbige publikationer (Se bilag 2)

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

Det er vedtaget at WHO-5 bruges til klassificering af DLBCL i Danmark.

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

<u>DLBCL, NOS</u>

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 ≥ histiocytkerne el. 2 lymfocytkerner)
- Er nodalt (60%) el. ekstranodalt (40%). Kan opstå de novo eller ved transformation fra et lav malignt lymfom.
- Diagnosticeres ved – klinik, samt morfologisk evaluering, immunfænotypning, cytogenetik, og/eller molekylær genetik
- Omfatter 3 morfologiske varianter:
    - Immunoblastisk variant – enkelt prominerende 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, feks. plasmablastisk lymfom.

Genotype

Klonalt rearrangerede IgH, IgK, og IgL gener kan påvises i de fleste DLBCL tilfælde. Klonalitetsanalyse kan være en nyttig undersøgelse i vanskelige tilfælde, hvor der er tvivl om den neoplastiske diagnose. Ig-gener viser igangværende somatisk hypermutation i GCB subype 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).

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

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 (4).

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 genekspressionsprofilering), 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):
    - Ekspression 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:

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

Klonalitetsundersøgelse:

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 neoplasi, 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 klonalitetsbestemmelse bør ikke stå alene, men sammenholdes med den morfologiske og immunfænotypiske analyse. Teknologien er i øvrigt udviklet til at fungere på DNA ekstraheret fra formalinficeret, paraffinindstøbt væv (FFPE; BIOMED-2), og kræver derfor ikke en frisk, ufikseret vævsprøve.

FISH:

Anvendes til påvisning af feks. 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 vigtigt 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/højmalignt 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 Bilag 2 - Aggressive B-cellelymfomer - sammenligning af 3 klassifikationssystemer)

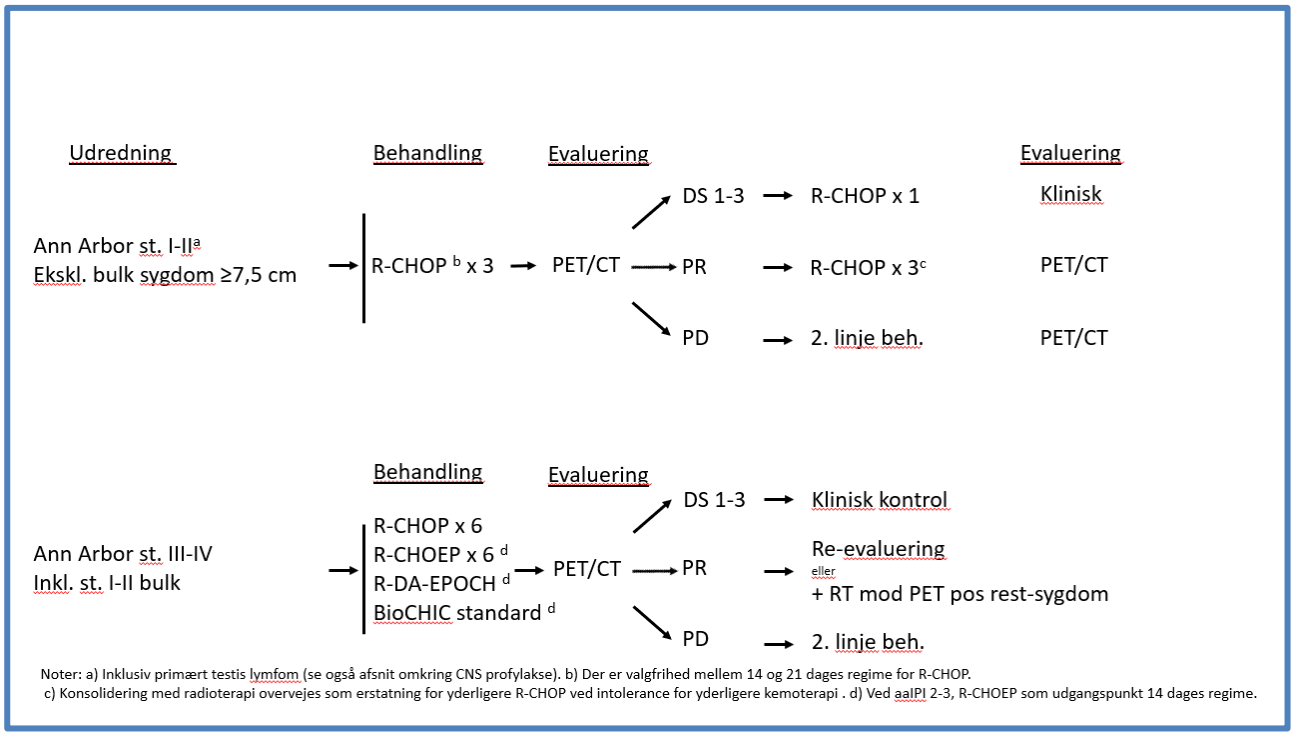
3. Primær behandling 18-80 år (A-B)

Tabel 3: Oversigt over primær behandling af DLBCL til 18-80 årige

Sygdomsgruppe: DLBCL	**Behandling**
Generelt	R-CHOP kan gives med 14 eller 21 dages interval. Behandlingerne anses for ligeværdige hvad angår effektivitet, men R-CHOP14 tolereres ofte dårligere og bør ikke anvendes til patienter over 65 år. **[A]**
St. I-II, non-bulk*, aaIPI=0-1	R-CHOP x 4 **[A]** Patienter med iPET+ (PMR) efter 3 serier R-CHOP bør behandles med yderligere 3 serier R-CHOP (i alt 6 serier). **[B]** Patienter, der ikke tåler yderligere kemoterapi efter 3 serier R-CHOP kan henvises til stråleterapi (gælder både CMR og PMR). **[A]** Patienter med stadium I-II testis lymfom# (aaIPI 0-1) behandles med 4 serier R-CHOP med CNS-profylakse (se anbefaling 7) og konsoliderende stråleterapi mod scrotum (se anbefaling 14). **[B]**
St. III-IV, aaIPI=1	R-CHOP x 6 **[A]**
Alle stadier, aaIPI 2-3 uden komorbiditet, alder op til 65 år.	R-CHOEP-14 x 6& **[B]** BIO-CHIC standard^ **[B]**
Alle stadier, aaIPI 2-3, ved komorbiditet eller alder mellem 60(65)-80 år.	R-CHOP x 6 **[A]** DA-EPOCH-R x 6 **[A/B]**

* Bulk defineres som tumor med max diameter >7,5 cm.
# Ved stadium III-IV sygdom med involvering af testis behandles som stadium III-IV sygdom med CNS profylakse (se anbefaling 7) og konsoliderende strålebehandling mod scrotum (se anbefaling 14).
& I R-CHOEP-regimet kan 100mg/m^2 etoposid IV erstattes af 200mg/m^2 peroralt på dag 2 og 3.
^ BIO-CHIC-standard består af 2 serier R-CHOP med 2 serier interponeret HDMTX efterfulgt af 4 serier R-CHOEP og evt. 1 serie HDARAc konsolidering. BIO-CHIC med DA-EPOCH som i den eksperimentelle arm af BIO-CHIC kan anvendes i stedet for BIO-CHIC-standard i udvalgte tilfælde.

For retningslinje vedr. pt >80 år henvises til anbefaling 4.



Figur 2: 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 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 kardiel 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 aaIPI 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 det dosis intensiverede ACVBP x 4 + konsoliderende semi-intensiv kemoterapi og rituximab med R-CHOP x 8. Her fandt man en øget OS ved intensiveringen (92% vs 84%), men en påfaldende lav overlevelse i standardarmen sammenlignet med en historisk kohorte. En øget hæmatologisk toksicitet gør, at det ikke umiddelbart anbefales (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 (aaIPI ≥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).

Polatuzumab-vedotin (Pola) er et konjugeret anti-CD79b antistof. Et dobbletblindet 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 eksperimentellle arm. Der var ingen forskel i OS. Toksiciteten var uden væsntlige 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, (>80 år) (B)

Tabel 4: Behandling af ældre og frail patienter med DLBCL

”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 ”fitte” 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 publiserede et stort populationsbaseret registerstudie fra Holland inkluderende 4737 patienter ≥ 80 år. Her beskrives udvikling i relativ overlevelse i 3 aldersgrupper 80-84 år; 85-89 år og ≥ 90 år i 3 tidsperioder fra 1989-2002; 2003-2007 og 2008-15 (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 ≥ 90 årige fik anthracyklin.

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 ≥ 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 langtidsoverlevere efter standard R-CHOP behandling. I et systematisk review af 13 rettrospektive opgørelser af ældre patienter behandlet med R-CHOP med eller uden dosisreduktion blev konkluderet, at man bør tilstræbe fuld dosis R-CHOP til "fitte" patienter op til 80 år, men dosistilpasning (R-miniCHOP) til patienter ≥ 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)

Tabel 5: Primær behandling af primært mediastinalt B-celle lymfom

Primær Behandling	R-CHOEP x 6 **[B]** eller DA-EPOCH-R x 6 **[B]** eller R-CHOP14 x 6 **[B]** 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 **[D]** Konsoliderende strålebehandling anbefales kun ved positiv eotPET med residual FDG optag svt. DS 4-5 **[C]** 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 **[D]**

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, 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 absoluttet 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).

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 (42).

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

Tabel 6: Primær af high-grade B-celle lymfom med c-myc og bcl-2 translokation.

For stadium III-IV anbefales intensive kemoterapiregimer, primært BIO-CHIC-behandling (R-CHOEP og DA-EPOCH-R tilgang i BIO-CHIC anses for ligeværdige) eller DA-EPOCH-R **[B]** For stadium I-II sygdom uden bulk (>7,5 cm) henvises til anbefaling 3, da disse behandles som øvrige patienter med DLBCL **[B]** Vedrørende CNS-profylakse til patienter, der ikke behandles med BIO-CHIC, henvises til de generelle anbefalinger i 7 **[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 (43-47). Ved systematisk testning af alle patienter med DLBCL, kunne man også identificere en subgruppe af DHL-patienter uden højrisiko klinisk profil (48).

Risikoen for CNS-involvering og CNS-recidiv er op til 13% og dermed højere end DLBCL NOS (49, 50). 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 (51-54). 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 (55, 56), 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 (55, 57). 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 (54). 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 (58). 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 (50) 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 (59) 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. BIO-CHIC består af 2 serier R-CHOP-21 med interponeret højdosis HD-MTX efterfulgt af R-CHOEP-14 x 4 for patienter uden biologisk risikofaktor eller DA-EPOCH-R x 4 for patienter med biologisk risikofaktor og til sidst 1 serie HD-ARAC for begge grupper. Efter 37 måneders median follow-up var 3-års failure free survival (FFS), PFS og OS henholdsvis 79%, 84% and 88 %. Der var ingen forskel mellem biologisk lavrisiko og højrisiko sygdom. De 14 patienter med DHL havde samme PFS og OS som patienter uden biologiske risikofaktorer. I den justerede analyse var kun *17p/TP53* deletion associeret med øget risiko for progression eller død (60).

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 (47, 55, 57, 62), men at HDT/ASCT måske kan have en positiv effekt efter R-CHOP(63).

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 nydiagnosticeret DLBCL, inklusive patienter med tidligere ubehandlet diskordant/compound lav-malignt lymfom (dvs transformerede lymfomer, der ikke tidligere er behandlede). CNS-udredning hos patienter med tilbagefald er en klinisk vurdering, der afhænger af symptomer og den planlagte behandlingsstrategi.

Tabel 7: Oversigt over risikostratificering for sekundær CNS-involvering, udredning for CNS involvering, CNS profylakse og behandling af samtidig systemisk/CNS sygdom

Risikopt	Patienter, der opfylder en eller flere af følgende punkter, anses for at være i højere risiko for sekundær CNS-involvering **[B]** • CNS-IPI ≥ 4 *eller* • involvering af > 2 ekstranodale strukturer *eller* • involvering af testis, nyrer eller binyrer *eller* • Indvækst hvor der billediagnostisk ikke kan udelukkes penetration til CNS, f.eks. orbita eller næse
CNS-udredning	Hos patienter, der har kliniske symptomer på CNS-involvering bør der, uanset risikofaktorer, foretages CNS-udredning med **[D]** • Lumbalpunktur med cytologi og flowcytometri • MR af cerebrum Patienter, der skønnes i betydelige risiko for CNS-involvering baseret på ovenstående risikofaktorer *uden* 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. **[D]** Hos patienter *uden* 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. **[D]**
Behandling af patienter **UDEN** dokumenteret CNS-involvering **[B/C]**	CNS-profylakse anbefales generelt ikke med undtagelse af DLBCL med involvering testis og/eller nyrer og/eller binyrer. **[C]** Ved brug af CNS-profylakse ved andre risikofaktorer end nyre/binyre/testis involvering, skal patientens risiko for senere CNS-involvering vejes nøje mod den toxicitet, som CNS-profylakse påfører. **[B]** Som CNS-profylakse anbefales: • HDMTX 3-3,5 g/m2 x 2, dog reduceret til 1,5-2 g/m2 x 2 til ældre eller patienter med labil nyrefunktion. HDMTX givet tidligt (interponeret) eller efter afsluttet R-CHO(E)P/DA-EPOCH-R anses som ligeværdige, men sidstnævnte anbefales generelt hvis risikoen for HDMTX-bivirkninger skønnes at være betydelige **[B/C]**

	IT-behandlinger, op til x 4 i forbindelse med R-CHOP, kan anvendes ved testisinvolvering, når HDMTX ikke kan anvendes. Udover dette, har IT-behandling ingen plads som CNS-profylakse ved DLBCL. **[B]** Hvis der er findes stærk indikation for CNS-profylakse i en situation, hvor HDMTX ikke kan anvendes, f.eks. på grund af nyrefunktion, kan HDAra-C overvejes efter nøje overvejelser omkring risici og potentielle fordele for den enkelte patient **[C]**
Behandling af patienter **MED** dokumenteret CNS involvering	Patienter med involvering i CSF (cytologisk undersøgelse) og/eller billeddiagnostisk CNS-involvering skal, hvis muligt, behandles med regimer, der både behandler den systemiske komponent og CNS-komponenten af DLBCL. **[B]** De primære anbefalede behandlinger er: **[B]** • MATRIX/R-ICE efterfulgt af HDT (MARIETTA) (yngre, fit) • R-CHOP alternerende med HDMTX (ældre, skrøbelig) Hos yngre med CNS-involvering og minimal systemisk involvering, anbefales det, at patienten behandles som et primært CNS lymfom (se CNS-lymfom retningslinjer) **[B]** Flowcytometrisk CSF-involvering uden positiv cytologi: Patienter med flowcytometriske tegn på DLBCL i CSF uden cytologisk påvisning af maligne celler har øget risiko for sekundær CNS-involvering. I disse tilfælde bør primærbehandlingen følge anbefaling 3, men med tillæg HDMTX x 2-4 (eller anden CNS profylakse, f.eks. IT eller HDAra-C når HDMTX ikke kan anvendes). Hvis det isolerede flowcytometriske fund skønnes at være betydeligt, bør man overveje behandling i henhold til retningslinjer for systemisk sygdom med CNS-involvering (se ovenfor) eller CNS-retningslinjen, afhængig af mængden af sygdom udenfor CNS (se CNS-lymfom retningslinjer) **[C]**

Litteratur og evidensgennemgang

Risikoen for progression/relaps i centralnervesystemet er ca. 5 % i uselekterede kohorter af DLBCL-patienter (64, 65). CNS-relaps ses oftest inden for det første år efter primær behandling, særligt kort tid efter afsluttet 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). Prognosen er bedre ved isoleret CNS-recidiv uden samtidig systemisk sygdom. 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-relapsene ses 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 involering 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 ≥ 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 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 har en række biologiske træk været associeret med øget risiko for CNS-relaps. High-grade B-celle lymfom med MYC, BCL2 og/eller BCL6 re-arrangementer har tidligere været beskrevet med øget risiko for CNS-relaps (44). En nyere opgørelse af 162 patienter med high-grade DLBCL eller double hit viste en tre-års risiko for CNS-relaps på 6.8%, på trods af at kun 9% modtog systemisk CNS-profylakse (74). CNS-IPI kunne også risikostratificere denne patientgruppe og patienter med CNS-IPI 4-6 og DLBCL-morfologi havde i dette studie en 2-års risiko på 12.5%, hvilket ikke er signifikant anderledes end non-DH DLBCL med høj CNS-IPI. Dual-expressor (overekspression af MYC og BCL2 uden translokation) er heller ikke sikkert associeret med øget risiko for CNS-relaps (75, 76).

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 suspekte symptomer som minimum skal screenes. For øvrige patienter må screening foretages på individuel indikation under hensyntagen til den kliniske risiko for CNS-relaps og de behandlingsmæssige konsekvenser af positive fund hos den enkelte patient.

Overlevelsen efter CNS-relaps (isoleret eller sammen med systemisk relaps) er dårlig med en median overlevelse på under 6 måneder (77). Dog bliver 20% langtidsoverlevere 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 aktivitet mod CNS-sygdom 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 (78-80). Dog synes responsvarigheden er være kortere end når CART anvendes ved systemisk DLBCL-recidiv uden CNS-involvering (81). Derfor bør brugen overvejes nøje i disse situationer og der bør søges national konsensus om brugen.

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 lymfomceller øger formentlig også risikoen for CNS-recidiv, om end der er tale om små studier med inkonsistente resultater (82, 83). 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-målrettet 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 HDMTX er den foretrukne CNS-profylakse. HDMTX kan være associeret med betydelig toxicitet herunder mucosit, 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 HDMTX bør anvendes i doser på 3-3,5 g/m2, når det anvendes som CNS-profylakse (84). Effekten af IT-behandling som CNS-profylakse er yderst tvivlsom, og derfor anbefales ikke generelt brug af IT-behandling (85). Kun til patienter, der ikke tåler HDMTX 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 om end det lille antal patienter er associeret med betydelig usikkerhed omkring konklusionerne (86). Hvis HDMTX kan anvendes som CNS-profylakse til testis lymfom, er den yderligere værdi af IT-profylakse tvivlsom, og der anbefales ikke kombineret IT behandlinger og HDMTX.

Risikofaktorer er gennemgået ovenfor. Testikel og/eller nyre/binyre involvering bør give anledning til overvejelser omkring CNS-profylakse i kombination med den systemiske behandling. 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 HDMTX 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 ikke en gruppe behandlet uden CNS-profylakse, men da IT generelt anses for uden virkning, kan man ud fra disse data betvivle effekten af systemisk 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 i dag, og studiet var underpowered til at vise mindre effekter af HDMTX.

Der er modstridende resultater i observationelle studier hvad angår effekten af HDMTX. 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 HDMTX 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-behandlinger var associeret med risiko for forsinkelse af senere R-CHOP behandlinger.(88). Et andet stort internationalt, observationelt studie af HDMTX profylakse til patienter med høj-risiko sygdom efter danske standarder fandt ingen sikker effekt i forhold af HDMTX på risikoen for CNS-tilbagefald, særligt ikke når man ser på gruppen af patienter i CR efter R-CHOP, hvor der er mindre immortal bias (89). Hvis der er en effekt, ville størrelsen ud fra dette studie være beskeden og kræve at der behandles cirka 70 patienter med høj risiko for CNS-relaps for at undgå et tilfælde. På den anden side foreligger der data fra enarmede prospective forsøg, der viser laver risiko for CNS-relaps hos høj-risiko patienter behandlet med HD MTX, f.eks. de nordiske CHIC og bio-CHIC-studiet, hvori også HD AraC indgik (60, 90). Uden en komparativ, er det dog svært at tolke disse resultater sikkert, da tilfældigheder og patientselektion, herunder systematisk brug af CNS-screening før behandling, være en betydende faktor.

Hvis CNS-profylakse skal anvendes, anbefales i dag HDMTX 3-3,5 g/m2 (hos ældre eller patienter med let nedsat nyrefunktion kan man overveje 1.5-2 g/m2). Da evidensen er sparsom, til dels baseret på enarmede prospektive forsøg eller retrospektive data og da flere observationelle studier har sået tvivl om den reelle kliniske værdi af HDMTX til forebyggelse af CNS-relaps, er det vigtigt, at man nøje overvejer risikoen for alvorlige bivirkninger, specielt hos ældre og hos patienter med nedsat nyrefunktion. Timingen af HDMTX må bestemmes individuelt, men man bør være opmærksom på øget toxicitet når HDMTX gives tidligt mellem de første R-CHOP/DA-EPOCH-R behandlinger (interponeret). Hvis der er tvivl om tolerabilitet, bør HDMTX gives efter afsluttet R-CHO(E)P/DA-EPOCH-R. 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 risiko for betydelig, livstruende toxicitet.

Et mindre toksisk alternativ til MARIETTA er R-CHOP med HD MTX (>3.5 g/m2). Dette regime anbefales af NCCN-guidelines. Ved ældre med komorbiditet eller ved nedsat nyrefunktion bør HD MTX dosis reduceres (91).

8. Primær behandling af patienter med hjerteinsufficiens eller betydelige kardielle risikofaktorer (B)

Tabel 8: Behandling af patienter med DLBCL og hjerteinsufficiens eller betydelige kardielle risikofaktorer

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 kardiel komorbiditet eller risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom er valg af behandling en individuel vurdering **[B]** Hos patienter med skønnet betydelig risiko for at udvikle kardiotoksicitet 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 kardiotoksicitet, 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^2 (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 kardiotoksicitet, primært KHS efter en mediantid på 3,5 måneder efter afsluttet kemoterapi. Medianopfølgning af alle patienter var 5 år. Kun 5 patienter udviklede kardiotoksicitet mere end 1 år efter behandlingsstart. I dette single center Italienske studie intervenerede man med hjertesvigtsbehandling, 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^2 vs 299 mg/m^2 (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-responssammenhæng opgjort i antal behandlinger med CHOP. Flere end 6 behandlinger, ie. >300 mg doxorubicin/m^2 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^2, 500 mg/m^2, 550 mg/m^2 og 700 mg/m^2 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 kardiotoksicitet og 4,6% KHS. Man fandt en stor forskel på studier som følger patienter med kardiel 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 kardiotoksicitet på en systematisk måde. Man stratificerer patienterne i fire kategorier; Low (L), Moderate (M), High (H) og Very High (VH) på baggrund af anamnestiske 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^2 dag 1 og p.o. etoposid 100 mg/m^2 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 com 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^2 erstattes med Caelyx 30 mg/m^2 (102).

9. 2. Linje behandling, patienter med recidiv uden væsentlig komorbiditet (DLBCL/HGBL/PMBCL) (A-B)

Tabel 9: 2. linje behandling af DLBCL hos patienter uden væsentlig komorbiditet

Recidiv indenfor 12 mdr. efter afsluttet 1.linjebehandling	Til patienter med tidligt tilbagefald (under 12 mdr. efter afsluttet førstelinjebehandling) anbefales CAR-T behandling, hvis patienten er i god performance (0-1) **[A]** ● Ved væsentlig komorbiditet anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10.
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/ASCT med BEAM som konditioneringsregime hos i CR eller god PR efter remissions inducerende behandling **[A]** Til øvrige patienter anbefales recidivbehandling i henhold til anbefaling 10

● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed - [link til rapport fra Medicinrådet (vedr. lisocabtagene maraleucel), link til rapport fra Medicinrådet (vedr. axicabtagene ciloulecel)]

Litteratur og evidensgennemgang

På baggrund af ZUMA 7 (79, 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.(78), Kriterierne for CAR-T behandling følger medicinrådets anbefaling – se anbefaling 11. Lisocel blev godkendt på basis af TRANSFORM studiet og viste også effekt hos patienter med primær refraktær sygdom eller tilbagefald indenfor 12 måneder efter afsluttet behandling (104). Seneste opdatering fra studiet viste median EFS på 29.5 måneder for lisocel versus 2.4 måneder for HDT/ASCT (hazard ratio 0.375; 95% CI, 0.259 to 0.542)

Der eksisterer en række randomiserede studier (105-107) samt større populationsstudier (108), som ligger til grund for anbefalingen af HDT-behandling om muligt ved første recidiv hvis CAR-T ikke er aktuelt.

Parma studiet (105) 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 (107) 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 (109).

LY12trial (106) 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 (110) sammenlignede Rituximab-DHAP med Ofatumomab-DHAP, uden at finde forskel i effekt mellem de 2 varianter at 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. (111)

Et retrospektivt studie med i alt 4917 patienter heraf 3904 NHL konkluderer, at ved DLBCL har BEAM konditionering ved HDT den laveste mortalitet (112).

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

Tabel 10: 2. linje behandling af DLBCL hos patienter, andre

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

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]**.

Glofitamab-GemOX kan overvejes. **[A]** (Behandlingen er under vurdering i Medicinrådet - [Medicinrådet vedr. glofitamab])

Behandlinger, der er godkendt af EMA på baggrund af ikke-kontrollerede studier (single-arm trials), men ikke anbefalet af Medicinrådet, kan overvejes. Behandlingerne kræver individuel ansøgning hos de regionale lægemiddelkomiteer.

Litteratur og evidensgennemgang

Studier der har inkluderet ikke HDT egnede patienter har vist følgende:
Et prospektivt fase II studie med GemOx (n=32) (109), 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 (113). 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% (114).
Et mindre prospektivt Fase III studie (115) 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(116). Endelig har Lenalidomid i et retrospektivt studie (117) 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 Lenelidomide (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%) (118). 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 (119). Der er pågående studier med andre kombinationer med Polatuzumab.
Der pågår proces i medicinerrådet vedr. Glofitamab i kombination med GemOX regimet i R/R DLBCL som er uegnet til HDT-forløb. Dette sker på baggrund af fase 3 studiet STARGLO, hvor der blev sammenlignet Glo-GemOX med R-GemOX, ved 20,7 mdr folow-up var en signifikant bedre OS med 25,5 mdr vs 12,9 mdr. (120).

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
- Nyere behandling, som endnu ikke er godkendt af Medicinrådet kan overvejes, men kræver individuel ansøgning

11. 3.+ Linje behandling (A-C)

Tabel 11: 3. linje behandling af DLBCL

CAR-T anbefales til patienter i god performance (ECOG 0-1) med tilbagefald efter 2. eller flere linjer behandling eller som ikke opnår god PR efter induktionsbehandling forud for HDT/ASCT og som ikke tidligere er behandlet med CAR-T **[B].** ●

Allogen KMT kan bruges til at konsolidere behandlingen af recidiv efter CAR-T, hvis sygdommen er kemosensitiv **[C],** se anbefaling 12.

3.linje R-kemoterapi kan overvejes når recidiv opstår mere end 12 måneder efter seneste behandling, men vil kun sjældent have længerevarende effekt ved kortere remissionsvarighed. **[C]**

Ved tidligt recidiv (<12 måneder) kan kemofrie behandlinger overvejes. Dette kan evt. være vejledt af resultat fra helgenom-sekventering (WGS) eller panelsekventering, som kan udføres, hvis det forventes, at en targeteret behandling vejledt af sekventeringsresultater vil kunne have positiv effekt. **[C]**

Glofitamab-GemOX kan overvejes. **[A]** (Behandlingen er under vurdering i Medicinrådet - [Medicinrådet vedr. glofitamab])

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

Behandlinger, der er godkendt af EMA på baggrund af ikke-kontrollerede studier (single-arm trials), men ikke anbefalet af Medicinrådet, kan overvejes. Behandlingerne kræver individuel ansøgning hos de regionale lægemiddelkomiteer.

● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed - [link til rapport fra Medicinrådet (vedr. lisocabtagene maraleucel), link til rapport fra Medicinrådet (vedr. axicabtagene ciloulecel)]

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 randomiserede 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 (116) 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 publiserede i 2022 (121) 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 (105), CEOP (99), CVP (122) eller GemOx (109). Alternativt enkeltstof behandling med: gemcitabin (123), pixantrone (115), bendamustin (124), lenalidomid (117) (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 (119). 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 medicinrådet.

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 (118). 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 medicinrådet.

Loncastuximab tesirine blev i 2022 godkendt af EMA som 3.+ linje behandling af DLBCL (125). 48% responderede på behandlingen, hvor 31% var i fortsat remission efter 2 år. Præparatet er ikke godkendt af medicinrådet.

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 (126). Epcoritamab har vist komplet respons hos 38% (127) som mediant varede 12 måneder. Medicinrådet har endnu ikke taget stilling til anvendelse af epcoritamab og glofitamab i Danmark.

12. Allogen transplantation (B)

Tabel 12: Allogen transplantation

Hos patienter ≤70 år uden væsentlig komorbiditet med tilbagefald efter CAR-T kan henvisning til allogen KMT overvejes når sygdommen er kemosensitiv eller hvis der er opnået et tilfredsstillende respons på anden type behandling. **[C]**

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 initiel 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 myeloablativ konditionering, mens 64 fik non-myeloablativ 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-myeloablativ behandling var muligvis associeret med lavere non-relapse mortalitet og højere relapsrisiko. (128).

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 myeloablativ behandling. Karnofsky score <80, allogen KMT mindre end et år siden autolog KMT, og myeloablativ 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 KMTindgik. 3-års PFS for lav-risiko gruppen var 40% mod 6-11% for høj-risiko gruppen. (129).

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.

13. Understøttende behandling (B-D)

Tabel 13: Understøttende behandling til patienter i behandling for DLBCL

Forbehandling	Patienter (≥60 år) og patienter med stor tumorbyrde (uanset alder) kan have gavn af forbehandling med prednisolon 75-100 mg p.o. dagligt i 5-7 dage. **[B]** Ved stor tumorbyrde bør forbehandling fokusere på reduktion af risiko for tumorlyse, herunder med adækvat væsketerapi og uratsænkende behandling. **[B]**
G-CSF	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer gives G-CSF (depot) uanset alder. **[B]**. Til patienter ≥60 år anbefales G-CSF (depot) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer. **[B].**
Pneumocystis jirovecii profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14 og DA-EPOCH anbefales sulfotrim profylakse uanset alder. **[C]** Til patienter ≥60 år anbefales sulfotrim profylakse til alle under CHO(E)P 14/21 og DA-EPOCH. **[C]** Varigheden er som udgangspunkt 3 måneder efter endt behandling.
Herpes profylakse	Ved anvendelse af CHO(E)P-14, DA-EPOCH samt en række mere intensive regimer anbefales valaciclovir profylakse uanset alder. **[C]** Til patienter ≥60 år anbefales valaciclovir profylakse uanset behandlingsregime. **[C]** Varigheden er som udgangspunkt 3 måneder efter endt behandling. **[D]**

Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på tidligere hepatitis B infektion skal monitoreres løbende for hepatitis B sygdomsaktivitet. **[A]** Forebyggende antiviral behandling skal indledes i henhold til gældende retningslinjer i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling. **[A]**
Kalk og D-vitamin	Kalk og D-vitamin anbefales til alle der modtager glukokorticoider som led i lymfombehandlingen. **[B]** Hvis der er lavet DXA skanning, bør der gives bisfosfonater i henhold til endokrinologiske guidelines. **[A]**

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 inden behandling ved skønnet behov for patienter 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 ≥60 år ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer (130). Derudover kan G-CSF anvendes som sekundær profylakse ved fare for potentielt livstruende infektioner eller for at kunne opretholde behandlingskadence og behandlingsdosis.

Risikoen for Pneumocystis jirovecii er blandt andet relateret til dosis af binyrebarkhormon og ses derfor oftere under 14-dages end 21-dages regimer (131, 132). Risikoen er ligeledes relateret til antallet af tidligere behandlingslinjer. Sulfotrim profylakse anbefales derfor til alle under CHO(E)P-14 og DA-EPOCH uanset alder. Til patienter ≥60 år anbefales sulfotrim profylakse også under CHO(E)P-21 (133). Der er ikke entydig evidens der angiver varigheden af profylaksen. En behandlingsvarighed på 3 måneder er af pragmatiske grunde valgt som en generel anbefaling, men der er flere nuancer. Som minimum anbefales varigheden at være under behandling og indtil regeneration af knoglemarvsfunktionen. Ofte vil en behandlingsvarighed på 1-2 måneder efter sidste behandling dog anbefales for at komme på sikker afstand af kemoterapibehandlingen før sulfotrim seponeres. Patienter der vurderes at have en større risiko, fx patienter der har gennemgået flere linjer behandling kræver en individuel vurdering. Her kan en varighed af behandling på 3 måneder efter afsluttet kemoterapibehandling som udgangspunkt for vurderingen være rimelig.

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 (134). 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 (135). 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 (136). Varigheden af den profylaktiske

behandling afhænger af risikofaktorer. I ukomplicerede forløb vil en pragmatisk anbefaling på 3 måneders behandling efter endt kemoterapi ofte være tilstrækkelig. Hos patienter hvor risikoen vurderes højere anbefales længere tids forebyggende behandling (137).

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 (138).

Under behandling med systemisk glukokortikoidbehandling har patienter en øget risiko for osteoporose og flere studier viser en øget forekomst af knoglefrakturer ved behandling med fx R-CHOP (149-150). Alle patienter hvor profylaktisk bisfosfonat behandling potentielt kan være en mulighed bør derfor DXA scannes. Der anbefales daglig indtagelse af calcium på minimum 800 mg og vitamin D 20-40 mikrogram sikres (139). Bisfosfonatbehandling er indtil videre alene indiceret ved påvisning af ostoeporose.

14. Radioterapi (B-C)

Tabel 14: Strålebehandling som led i behandling af patienter med DLBCL

Konsoliderende strålebehandling kan overvejes til patienter med metabolisk aktiv restsygdom (DS 4-5), efter systemisk antineoplastisk behandling. **[C]** Strålebehandling bør overvejes til udvalgte patienter, som får mindre intensiv kemoterapibehandling end den anbefalede**. [B]** Strålebehandling mod scrotum bør gennemføres efter systemisk behandling hos patienter med testislymfom, også selvom der er opnået CR efter kemoterapi. **[C]** Strålebehandling kan overvejes som led i CAR-T behandling, enten som turmorreducerende (debulking/holding) før CAR-T, som bridging i ventetiden på CAR-T, eller som konsolidering efter CAR-T ved restsygdom **[C]**

Litteratur og evidensgennemgang

Stadium I-II:
Stråleterapi bør overvejes til patienter med lokaliseret sygdom behandlet med 3 serier R-CHOP x 3 eller 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 anden linje behandling. Strålebehandlingen gives som beskrevet i retningslinjer fra The International Lymphoma Radiation Oncology Group (140). 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 (141), men 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 (142).

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 led i standard behandling til denne gruppe patienter, men strålebehandling bliver i dag ofte vejledt af EOT-PET/CT hos denne gruppe (142). 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 (143).

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 (142).

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 (142).

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 (144).

CAR-T:
Strålebehandling kan enten bruges som turmorreducerende (debulking/holding) før CAR-T, som bridging, eller konsoliderende i forbindelse med CAR-T behandling. Ved lokaliseret sygdom anbefales 20-40 Gy, ved ekstensiv sygdom 20-30 Gy. Frakrtionering vil ofte være hypo-fraktionering for at indpasse i den samlede behandling (145, 146) De-bulking før stamcellehøst gøres kun når det er absolut nødvendigt. Mest hyppigt anvendte regimer er 30 Gy givet med 10 fraktioner eller 25 Gy givet med 5 fraktioner (146).
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

(147) som angiver, at kemoterapi sensitivt 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.
Ved palliativ behandling anbefales 5 Gy 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 (148). Strålebehandlingen er også vist at være forbundet med bedre OS (149). Almindelig anvendt dosis er til kontralaterale testis er 30 Gy hvis den lymfomafficerede testikel er bortopereret (143).

DLBCL, Leg type: Ved lokaliseret sygdom gives strålebehandling til det involverede område efter immunkemoterapi (132). 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 (150).

Medullær kompression eller nerverodtryk:
Nydiagnosticeret patient: Patienter som er under mistanke for medullær kompression eller rodtryk på baggrund af lymfom starter omgående tablet prednisolon 150 mg x 1 (evt. solumedrol 120 mg i.v.). Der gennemføres akut stadieinddeling (PET/CT). Der udføres akut MR-scanning af hele spinalkanalen til identifikation af niveau for medullær kompression/rodtryk. Undersøgelsen skal identificere såvel øvre som nedre grænse for den medullære påvirkning med henblik på definition af target for den senere Strålebehandling.

Hos patienter uden histologisk verificeret malign sygdom tages omgående biopsi, ligesom evt. neurokirurgisk intervention skal afklares. Der søges at få omgående histologisk bekræftelse. Ved verifikation af diffust storcellet B-celle lymfom startes kemoterapi (se primær behandlings tabel). 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.

15. Responsevaluering og kontrol af patienter efter afsluttet primærbehandling (B-D)

Tabel 15: Responsvurdering af DLBCL og opfølgning af patienter efter behandling

Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT cirka 4-6 uger efter afsluttet kemoterapi eller cirka 10-12 uger efter afsluttet strålebehandling. **[B]** 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. **[D]**
Opfølgning af patienter som har opnået CR efter kurativ 1. linjebehandling	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. **[C]** Der kan overvejes en kontrol cirka 11 måneder (erstatter 12 måneders kontrol) efter afsluttet behandling CAR-T egnede patienter, der skønnes at være i høj risiko for tilbagefald (iPET+ eller høj IPI). **[D]** Der anbefales ingen opfølgende rutineskanninger til patienter, som har opnået CR. **[C]** Fremmøder kan erstattes af PRO og/eller telefonkontakt og/eller videokonsultationer på individuel vurdering. **[D]**
For patienter, hvor responsevaluering (EOT-PET/CT) ikke viser CMR efter kurativ 1. linjebehandling	Det tilrådes, at patienten diskuteres ved MDT-konference. Ved mistanke om lokaliseret restsygdom kan strålebehandling overvejes, alternativt overvejes behandling som refraktær sygdom. Forudgående biopsi bør foretages hvis muligt, særligt hvis der er tale om nye læsioner. **[C]**. Ved mistanke om falsk positive EOT PET/CT anbefales ny skanning efter 2-3 måneder. **[C]**

Opfølgning af patienter i CR efter 2. linjebehandling med HDT/ASCT eller CAR-T	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 eller anden remissionsinducerende behandling (CAR-T undtaget). For CAR-T henvises til den nationale vejledning for CAR-T, hvor der aktuelt anbefales PET/CT efter 4 uger, 3 måneder og evt. 6 måneder (primært non-CMR ved 3 mdr.). **[C]** Fremmøder kan erstattes af PRO og/eller telefonkontakt og/eller videokonsultationer på individuel vurdering **[D]**
Opfølgning af patienter i CR efter 3. linjebehandling eller senere samt opfølgning af patienter, der ikke har modtaget kurativ behandling i seneste linje	Opfølgningsprogram sammensættes ud fra individuelle skøn **[D]**

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 (151-153). Derfor anbefales ikke rutinebrug af billediagnostik medmindre der er mistanke om recidiv. Patienter, der er i CR efter behandling og fortsat er i CR har restoverlevelse meget tæt på baggrundsbefolkningen (154, 155).

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 (156). 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 (157).

For opfølgning efter CAR-T behandling henvises til den nationale vejledning for CAR-T, hvor der aktuelt anbefales PET/CT efter 4 uger, 3 måneder og evt. 6 måneder (primært non-CMR ved 3 mdr.).

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, et al. CHOP-like-14 compared to CHOP-like-21 for patients with aggressive lymphoma--a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2016;55(1):77-84.
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, et al. Chemotherapeutic intensity and survival differences in young patients with diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. Br J Haematol. 2016;175(4):614-22.
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, Nørgaard 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, Wästerlid 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. Wasterlid T, Hasselblom S, Joelsson J, Weibull CE, Rassidakis G, Sander B, et al. Real-world data on treatment and outcomes of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. Blood Cancer J. 2021;11(5):100.
43. Friedberg JW. Double hit diffuse large B-cell lymphomas: diagnostic and therapeutic challenges. Chin Clin Oncol. 2015;4(1):9.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Kuhnl 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Leppä S, Meriranta L, Arffman M, Jørgensen J, Karjalainen-Lindsberg M-L, Beiske K, et al. Biomarker-adapted treatment in high-risk large B-cell lymphoma. HemaSphere. 2025;9(5):e70139.
61. Dodero 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. Alduaij W, Jiang A, Villa D, Collinge B, Ben-Neriah S, Boyle M, et al. CNS relapse in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements and dark-zone signature-expressing DLBCL. Blood. 2025;145(6):590-6.
75. 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.
76. 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.
77. 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.

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Epperla N, Feng L, Shah NN, Fitzgerald L, Shah H, Stephens DM, et al. Outcomes of patients with secondary central nervous system lymphoma following CAR T-cell therapy: a multicenter cohort study. J Hematol Oncol. 2023;16(1):111.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
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, Kuittinen 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. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene Maraleucel Versus Standard of Care for Second-Line Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-Up From the Randomized, Phase III TRANSFORM Study. J Clin Oncol. 2025;43(24):2671-8.
105. 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.
106. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshna KM, Kuliczkowski 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.
107. 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.
108. Trumbach R. Sodomy transformed: aristocratic libertinage, public reputation and the gender revolution of the 18th century. J Homosex. 1990;19(2):105-24.
109. 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.

110. 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.
111. Gong IY, Aminilari M, Landego I, Hueniken K, Zhou Q, Kuruvilla J, et al. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang HQ, Fox CP, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet. 2024;404(10466):1940-54.
121. 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.
122. 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.
123. 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.

124. 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.
125. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, Ardeshna 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Hardak E, Oren I, Dann EJ, Yigla M, Faibish T, Rowe JM, et al. 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.
134. 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.
135. 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.
136. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. Viruses. 2023;15(2).
137. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG, Angarone M, Baluch A, Barros N, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2025.
138. 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.
139. al. SLJe. Glukokortikoid-induceret Osteoporose. 2020.
140. 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.
141. 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.

142. 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.
143. 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.
144. Berger MD, Trelle S, Büchi A, Jegerlehner S, Ionescu C, Chapelle T, et al. Impact on survival through consolidation radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive meta-analysis. Haematologica. 2020;106:haematol.2020.249680.
145. Chaganti S, Fox CP, Maybury BD, Burton C, Barrington SF, Illidge T, et al. Management of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2025;206(6):1593-603.
146. al. ADZe. B-Cell Lymphomas. National Comprehensive Cancer Network. 2025.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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 2025)
Relevante artikler er gennemgået af arbejdsgruppen.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af 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

Retningslinjen har været i høring hos DLGs bestyrelse:

- Professor og overlæge Tarec El-Galaly, Aarhus (forperson)
- Overlæge Christian B. Poulsen, Roskilde (næstforperson)
- Overlæge Michael Roost Clausen, Vejle (kasserer)
- Overlæge Tobias Ramm Eberlein, Aalborg
- Afdelingslæge Dorte Maegaard Tholstrup, København
- Overlæge Jørn Starklint, Gødstrup
- Professor og overlæge Thomas Stauffer Larsen, Odense
- Afdelingslæge Fazila Asmar, København
- Afdelingslæge Andriette Dessau-Arp, Esbjerg
- Overlæge Peter Martin Hjørnet Kamper, Aarhus
- Professor og overlæge Lars Christian Gormsen, Aarhus
- Professor og overlæge Lise Mette Rahbek Gjerdrum, Patologi, Roskilde
- Professor og overlæge Lena Specht, Onkologi, København

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er godkendt af DLGs bestyrelse

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativ godkendt af Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut d. 8. december 2025.

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.

Behov for yderligere forskning

Ej anført

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, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital, Aarhus (Forperson)
  Interessekonflikter: Ingen (Deltaget i undervisning, hvor Abbvie var medarrangør, men ikke modtaget honorar)
- Peter de Nully Brown, Blodsygdomme, Rigshospitalet
  Interessekonflikter: Advisory board (Roche, BMS, Gilead, Abbvie)
  Principal investigator (Roche)
  Kongresrejser (2025, Gilead)
- Judit Jørgensen, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital, Aarhus
  Interessekonflikter: Advisory board (Roche, Caribou Bioscience, BMS/Celgene, Abbvie, Incyte, Gilead)
  Betalt undervisning (AstraZeneca)
  Principal investigator (Genmab, Abbvie, Roche, BMS/Celgene, Incyte, Seagen/Pfizer
  Kongresrejser (AstraZeneca, Abbvie)
- Michael Rost Clausen, Blodsygdomme, Sygehus Lillebælt, Vejle
  Interessekonflikter: Advisory board (Incyte, Merk Sharp & Dome, Eli Lilly, Abbvie, AstraZeneca, Genmab, Janssen, Roche)
  Kongresrejser (Abbvie, Genmab, Janssen, Pfizer, Roche)
- Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk Afdeling, Odense
  Interessekonflikter: Advisory board (Roche, AstraZeneca, Gilead, BMS)
  Betalt undervisning (Gilead, BMS)
  Principal investigator (Incyte, Abbvie, Roche, BMS)
  Kongresrejser (Roche, Gilead)
- Dorte Tholstrup, Blodsygdomme, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter.
- Anne Ortved Gang, Blodsygdomme, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter.

- Peter Meidahl Petersen, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter.
- Stephen Hamilton Dutoit, Patologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus
  Ingen interessekonflikter.
- Danny Stoltenberg, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde
  Interessekonflikter: Kongresrejser (Lugano juni 2025, Roche)
- Paw Jensen, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
  Interessekonflikter:Principal investigator (MDS, Abbvie, Roche, Genmab, Incyte)

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 2023-2025. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er forpersonens 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/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Næste opdatering planlægges i december 2027

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra LYFO i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, 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 kræftpakkeforløbende 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 patientgrundleget mhp. at evaluere om patienterne er behandlet efter gældende forskrifter.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

For perioden fra 1. januar 1990 og 2024/25 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 referencerne, som er gennemgået af medlemmer af arbejdsgruppen og yderligere baseret på referencelister og kendskab til sygdomsområdet blandt retningslinjens forfattere.

Bilag 2 – Aggressive B-cellelymfomer - sammenligning af 3 klassifikationssystemer

WHO-4R	**WHO-5**	**ICC**
DLBCL, NOS (med COO-subtypning)	DLBCL, NOS (COO-subtypning anbefales)	DLBCL, NOS (COO-subtypning anbefales)
Primary CNS DLBCL	LBCL af immunpriviligerede steder: - - Primary CNS DLBCL - Primary testis DLBCL	Primary CNS 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
Forkortelser: COO = cell of origin; DLBCL = diffust storcellet B-celle lymfom; EBV = Epstein-Barr virus; HGBL = high grade B-cellelymfom; ICC = International Consensus Clasification; NOS = not otherwise specified; WHO = World Health Organization Referencer: WHO-4R = Ref. 1 WHO-5 = Ref. AA ICC = Ref. BB		

Bilag 3 – 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 Cumultative Illness Rating Scale” CIRS og Charlson Comorbidity index.

2) Vurdering af ADL (Behov for hjælp, Activities of daily living – ADL)

3) Ernæringsstatus (Mini Nutritional Assesment)

4) Polyfarmaci (medicingennemgang/sanering)

5) Psyko-social support (boligforhold, kontakt til pårørende, netværk)

6) Mentalfunktion (MMSE)

7) Funktionelle tests (”Up and Go”, ”Tinetti Gait and Balance Test”, Hånd gribe styrke)

Ovenstående kan vurderes indenfor rammerne af Comprehensive Geriatric Assesment (CGA), som anvendes i geriatrien, men som ikke er tilstrækkeligt valideret hos hæmatologiske patienter og i øvrigt sjældent er praktisk anvendeligt i daglig klinik (19, 20). Der kan ikke på de foreliggende data anbefales specifikke scoringssystemer, som kan guide behandlingsstrategien hos ældre patienter med DLBCL.

Bilag 4 – 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

Bilag 5 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefaling 1	Antallet af blodprøver er reduceret Knoglemarvsundersøgelse er ikke længere en rutineundersøgelse EKKO overvejes til alle patienter ≥65 år før anthracyklinbehandling
Anbefaling 2	Nyt afsnit omkring diagnostik og klassifikation
Anbefaling 3	Pola-R-CHP er nævnt som en mulighed i første linje primært af hensyn til kliniske protokoller, hvor denne behandling indgår som standard
Anbefaling 4	R-miniCHOP anbefales som standard til patienter ≥80år
Anbefaling 5	Uændret
Anbefaling 6	Double hit er begrænset til samtidig MYC og BCL2 translokation Da-EPOCH eller BIOCHIC anbefales som standardbehandling ved stadie III-IV double hit lymfom
Anbefaling 7	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
Anbefaling 8	R-C(liposomalt doxorubicin)OP nævnes som en førstelinjebehandling til patienter med nedsat hjertepumpefunktion (EF)
Anbefaling 9	Indikationer for CART fremgår og tilbagefald opdeles i tidligt og sent recidiv
Anbefaling 10	Uændret
Anbefaling 11	CART, bispecifikke antistoffer og andre nye behandlingsmuligheder nævnes til denne gruppe patienter, hvor kemoterapi har begrænset effekt.
Anbefaling 12	Den oprindelige anbefaling 11 er ændret til et mere beskrivende baggrundsafsnit for CART
Anbefaling 13	Uændret
Anbefaling 14	Sulfotrim, valaciclovir, og pegfilgrastrim anbefales til alle patienter ≥60 år

Anbefaling 15	Mulighed for kortere fraktionering af strålebehandling er nævnt Stråleterapis anvendelse som bridging til CART er nævnt
Anbefaling 16	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

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Anbefaling 2	Primær behandling: - Den hidtidige opdeling i yngre og ældre er forladt til fordel for en mere kurativ eller palliativ behandlingsstrategi. - Behandling af stadie I & II er ændret, hvor PET/CT efter 3 serier afgør behandlingslængde og evt tillæg af Strålebehandling
Anbefaling 3	Primær behl af ældre. - R-Mini-CHOP er nu ligestillet med R-CHOP
Anbefaling 4	Primært mediastinalt B-celle lymfom: - R-CHOP bør kun anvendes ved begrænset sygdom eller til ældre. - Strålebehandling anvendes primært ved EOT-PET+
Anbefaling 6	CNS profylakse: - CNS profylakse anvendes primært ved double hit lymfomer og involvering af nyrer eller testis.
Anbefaling 13	Understøttende behandling: - Alle pt som behandles med R-CHOP el lignende bør starte forebyggende D-vitamin og Calcium tablet behandling.
Anbefaling 14	Strålebehandling: Anvendelse af Strålebehandling beror primært på PET aktivitet ved evaluering af behandlingen.
Anbefaling 15	Kontrolforløb - Alle pt følges nu kun i 3 år efter endt behandling, uden rutinescanninger. - Relaps patienter følges i 5 år efter seneste recidiv.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, 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 sidehenvisning 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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.