Aggressive B-Celle Lymfomer

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

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
13. januar 2025 (DLG)
Administrativ godkendelse
20. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2028

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

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	De traditionelle behandlingsregimer til Burkitt lymfom; R-CODOX-M /R-IVAC, og R-BFM anbefales fortsat. Som noget nyt vurderes DA-EPOCH-R med tillæg af IT behandlinger at være ligeværdigt til patienter over 40 år uden CNS sygdom. De anbefalede doser af MTX i R-BFM er ændret, svarende til seneste publikationer.
Litteratursøgning	Denne retningslinje er baseret på den seneste DLG retningslinje (Aggressive B-celle lymfomer 2021). Der er udført søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (udført senest i februar 2024) (: ("burkitt Lymphoma "[Mesh] OR "Burkitt"[ti] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR MetaAnalysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Danish[lang]))):) Relevante artikler, som er publiceret siden sidste version af retningslinjen, er gennemgået af arbejdsgruppen. Der er lagt vægt på review artikler og studier med betydning for behandlingsvalg. Enkelte referencer er tilføjet.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik 3
Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering 3
Primær behandling 4
Relaps behandling og refraktær sygdom 8
Responsevaluering og kontrol 8
2. Introduktion 9
3. Grundlag 13
Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik 13
Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering 15
Primær behandling 17
Relaps behandling og refraktær sygdom 22
Responsevaluering og kontrol 23
4. Referencer 25
5. Metode 27
6. Monitorering 29
7. Bilag 30
8. Om denne kliniske retningslinje 37

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik

1. **Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi, FISH og genetisk undersøgelse af tumor materiale (A)**

2. **Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D). Ved knoglemarvsinvolvering kan diagnosen stilles på knoglemarvsaspirat inkl. biopsi. Hermed kan risikoen for komplikationer ved f.eks. organbiopsier reduceres**

3. **Nålebiopsier (bør være grovnål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D). ved livstruende tilstand finnålsaspirat med cytologi flowcytometri og FISH kan overvejes**

4. **Aggressive B-celle lymfomer diagnosticeres efter WHO-HAEM5 klassifikationen (A)**

Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

5. **Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen med tilføjelse af bulky sygdom, hvis påvist (Bilag 1) (A)**

6. **Risikofaktorer ved behandlingsvalg: forhøjet LDH, Ann Arbor stadium III-IV, WHO PS 2-4, bulk, eller CNS-sygdom (C). Bulky tumor defineres som: Enhver masse > 7 cm i længste diameter**

7. **Lav-risiko patienter ved behandlingsvalg defineres som patienter uden kendte risikofaktorer. Dvs. patienter med alle følgende karakteristika: WHO PS ≤1, Ann Arbor stadium I/II(E), normal LDH, -Tumor < 7 cm (ikke bulk), ikke CNS-sygdom**

8. **Individuel prognose kan vurderes ved BL-IPI. Med følgende risikofaktorer: Alder >40, WHO PS >2, LDH > 3 x normal, CNS-sygdom**

9. **For behandling af HGBL-MYC og BCL2/BCL6 translokation henvises til DLG's rekommandation for DLBCL, der har et afsnit om HGBL**

10. **HGBL-11q og HGBL-NOS behandles som BL (D)**

11. **Udredning anbefales at indeholde følgende:**

Sygehistorie inkl. evaluering af B-symptomer, CNS-symptomer, WHO-performance

Knoglemarvsundersøgelse med materiale til morfologi, immunhistokemi, flowcytometri og cytogenetik

Blodprøver: Hæmatologiske værdier, væsketal inkl. tumorlysetal, levertal og laktat dehydrogenase (LDH), urat, immunglobuliner, screening for human immunodeficiens virus (HIV), hepatitis B og C samt PCR for EBV-DNA

PET-CT- scanning anbefales før behandlingsstart (D)

Lummbalpunktur med cytologi og flowcytometri mhp. CNS-involvering. MR-scanning af neuroakse ved mistanke om CNS-sygdom, eller ved valg af ikke CNS-penetrerende behandling (DA-EPOCH-R)

EKG, evt. MUGA/ekkokardiografi ved mistanke om betydende hjertesygdom (før kardiotoksisk kemoterapi). Bør ligeledes overvejes til alle > 65 år, der modtager kardiotoksisk kemoterapi

Yngre mænd skal tilbydes sæddeponering hvis muligt

Ovarieudtagning anbefales ikke. Fertilitetsbevarende behandling af yngre kvinder anbefales at følge afdelingernes lokale praksis

Primær behandling

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

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

14. **BL uden CNS-involvering behandles med et af følgende regimer afhængig af alder og risiko: DA-EPOCH-R x 3-6 med 8 serier IT beh. (4x MTX og 4x Cytosar), R-CODOX-M/R-IVAC, R-BFM eller R-BFM reduceret dosis (B)**

15. **BL med CNS-involvering behandles med R-CODOX-M/R-IVAC eller R-BFM (B)**

16. **Ved behandling med R-BFM og opnået CR efter 2. behandlingsserie kan dosisreduktion i efterfølgende serier overvejes (B)**

17. **Lav-risiko BL hos yngre patienter (18-40 år) behandles med:**

a. **R-CODOX-M 3 serier (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCA). Hvis der ikke opnås CR efter 2. serie skal behandlingen intensiveres til (ABCABC). (Bilag 4) (B)**

18. Lav risiko BL hos patienter fra 41-55 år behandles med:

a. **R-CODOX-M 3 serier (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABAB). Hvis der ikke opnås CR efter 2. serie skal behandlingen intensiveres til (ABCABC) ved opnået CR efter 2. serie kan dosis reduktion overvejes. (Bilag 5) (B)**

c. **DA-EPOCH-R x 3-6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (3-6- PET- Adoptet serier) Bilag 6 (1a)**

19. Lav risiko BL hos patienter fra >-55 år behandles med:

a. **R-BFM i reduceret dosis (ABAB) Hvis der ikke opnås CR efter 2. serie skal behandlingen intensiveres til (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

b. **DA-EPOCH-R x 3-6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (3-6- PET-Adopted serier) Bilag 6 (1a)**

20. Høj-risiko BL hos patienter fra 18-40 år uden CNS-sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

21. Høj-risiko BL hos patienter 41-55 år uden CNS- sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) ved opnået CR efter 2. serie kan dosis reduktion overvejes (Bilag 5) (B)**

c. **DA-EPOCH-R x 6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (Bilag 6) (1a)**

22. Høj-risiko BL hos patienter >55 år uden CNS- sygdom behandles med:

a. **R-BFM reduceret dosis (ABABAB) (Bilag 5) (B)**

b. **DA-EPOCH-R x 6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (Bilag 6) (1a)**

23. Høj-risiko BL hos patienter fra 18-40 år med CNS-sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

24. Høj-risiko BL hos patienter 41-55 år med CNS-sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

25. Høj risiko BL hos ældre patienter (>55 år) med CNS-sygdom behandles med:

a. **R-BFM i reduceret dosis (ABAB). Det bør overvejes at give HD-MTX i Standard R-BFM dosis**

26. Ved intensive regimer bør der tilstræbes kortest mulig tid imellem behandlingsserier. Næste serie kan almindeligvis startes ved begyndende hæmatologisk regeneration (dvs. neutrofile > 1 mia/l, og TRC > 75) Dette er gældende for R-CODOX-M/R-IVAC og R-BFM. Dette gælder ikke, hvis DA-EPOCH-R anvendes. Denne behandling gives i 3 ugers serier (B)

27. HIV-positive patienter i HAART-behandling tåler almindeligvis standard Burkitt behandling (D). Hvis CD4 tallet er under 50 celler/UL, bør behandling med Rituximab kun gives i 1 eller 2 serie pga risiko for livstruende infektioner, hvorefter der udelukkende gives kemoterapi (D)

28. Ældre svækkede patienter, der ikke vurderes til at kunne tåle DA-EPOCH-R eller R-BFM i reduceret dosis, kan forsøges behandlet med R-CHOP og evt. MTX (It eller systemisk) (D)

29. Interim evaluering. Anbefalet modalitet er PET-CT-scanning.
Udføres ved R-BFM, R-CODOX-M og R-CODOX-M/R-IVAC efter 2 serie. Ved DA-EPOCH-R efter 3. serie. Evt. Knoglemarvsbiopsi hvis primært KM sygdom (D)

30. Hvis CR eller god PR ikke opnås midtvejs planlægges stamcellehøst i forbindelse med en af de resterende behandlingsserier (D)

Tabel 1: Behandling af Burkitt lymfom stratificeret efter alder og risiko

Alder	Lav Risiko	Høj Risiko	CNS-involvering
18-40 år	**R-BFM (ABCA)** (intensivering til ABCABC, hvis ikke CR efter 2. Serie) eller **R-CODOX-M (x3)**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)**
41-55 år	**R-BFM (ABCA)** (intensivering til ABCABC, hvis ikke CR efter 2. Serie) eller **R-CODOX-M (x3)** eller **DA-EPOCH-R x 3-6 + IT* x 8 (3-6- PET-Adopted serier)**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)** eller **DA-EPOCH-R x 6 + IT* x 8**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)**
56+ år	**R-BFM reduceret dosis (ABAB)** intensivering til ABABAB. hvis der ikke er CR efter 2. Serie. eller **DA-EPOCH-R + IT*x8 (3-6-PET-Adoptet serier)**	**R-BFM reduceret dosis (ABABAB)** eller **DA-EPOCH-R x 6 + IT*x8**	**R-BFM reduceret dosis (ABABAB), overvej dosisøgning af MTX**

* IT= 4 serier Inj Cytarabin 70 mg og 4 serier og Inj. MTX 15 mg. Planlægges efter behandlende læges vurdering i hele behandlingsforløbet. I prrotokollen blev cytarabin og MTX IKKE givet samtidigt.

Relaps behandling og refraktær sygdom

31. for at opnå behandlingsrespons før konsoliderende ASCT foreslås følgende behandlingsregimer: R-ICE, R-DHAP, RGDP, R-IVAC (hvis ikke fået i 1.linie), R-HD-AraC

32. CNS-profylakse kan gives parallelt

33. Til konditionering ved ASCT bruges BEAM regimet

Responsevaluering og kontrol

34. Responsevaluering udføres efter endt kemoterapi ved hjælp af FDG-PET-CT-skanning og knoglemarvs biopsi (undlades, hvis seneste knoglemarvs undersøgelse var uden tegn på lymfom). I tilfælde af CNS-involvering gennemføres tillige slutevaluerende MR-C (D)

35. Ved opnået CR anbefales 2 års kontrol. Rutinescanninger anbefales ikke (B)

36. Hvis billeddiagnostisk CR ikke opnås, anbefales biopsi af restforandring for at afklare, om der er restsygdom (MS)

2. Introduktion

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

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

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

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

Litteraturen om high grade lymfomer er begrænset. Bortset fra BL, er sygdomsenhederne først nyligt etablerede og der findes ikke litteratur, der beskriver behandling af disse nye enheder, HGBL-11q, HGBL-NOS og HGBL-*MYC/BCL2*. Pga den lave incidens af sygdommen er der kun få randomisedere studie for BL. Anvendelse af rituximab samt infusionshastighed af methotrexate (3 vs 24 timer) har været undersøgt i randomisrede studie. I 2023 blev der publiceret et randomiseret studie, som inkluderes i denne anbefaling, som sammenligner to behandlingsregimer, R-CODOX-M/R-IVAC og DA-EPOCH-R. Der foreligger flere retrospektive og fase II studier, som er vanskeligt at sammenligne pga. data med varierende diagnostiske kriterier, ændringer i klassifikation over tid, aldersvariation og varierende inklusionskriterier.
Mange data stammer fra pædiatriske patienter. Litteraturen har således visse begrænsninger, og rekommandationens styrke derfor ikke høj. Dette fremgår af de angivne evidensgrader og rekommandationsstyrker.

På den anden side er der gode erfaringer med at behandle BL. Håndteringen af den enkelte patient, i form af hurtig diagnostik, opstart af behandling uden unødig forsinkelse og opmærksomhed på kortest mulig tid mellem behandlingsserierne, er af afgørende betydning for behandlingsresultatet. Om et bestemt

behandlingsregime er de andre overlegent, er til gengæld ikke klart. Patienter, der er i remission et år efter afsluttet behandling, kan se frem til samme livslængde som baggrundsbefolkningen.

De øvrige aggressive lymfomer, HGBL-11q, HGBL-NOS og HGBL-MYC/*BCL2*), er en heterogen gruppe af lymfomer. Mange patienter med sådanne lymfomer er inkluderet i ovennævnte studier, og er således behandlet på samme vis som BL. Der kan derfor argumenteres for at behandle disse som BL. I denne retningslinje vil vi medinddrage diagnosticering og behandling af HGBL-11q og HGBL-NOS.

Formål

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

Patientgruppe

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

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

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

Klinisk præsentation & Epidemiologi

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

Endemisk BL

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

Sporadisk BL

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

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

Immundefektassocieret BL

Denne undertype af BL ses hyppigere hos HIV-positive patienter end hos patienter med andre immundefekter). Burkitt lymfom kan også forekomme som posttransplantations lymfom.

Risikoen for BL hos HIV-positive er op mod 200-1000 gange højere end hos baggrundsbefolkningen. BL optræder, i modsætning til de øvrige højmaligne lymfomer hos denne immundefekte patientgruppe, mens (CD)4+-tallet stadig er højt (> 200 celler/µL) (6). BL udgør ca. 25-40 % af de HIV associerede NHL, og er ikke sjældent den første sygdomsmanifestation hos Hiv-positive patienter og er aids definerende. Ved immundefektassocieret BL er sygdommen ofte klinisk i stadium III-IV (Ann Arbor) på debuttidspunktet og ikke sjældent med stor ekstranodal tumorbyrde i bl.a. knoglemarven (7).

Burkitt Leukæmi

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

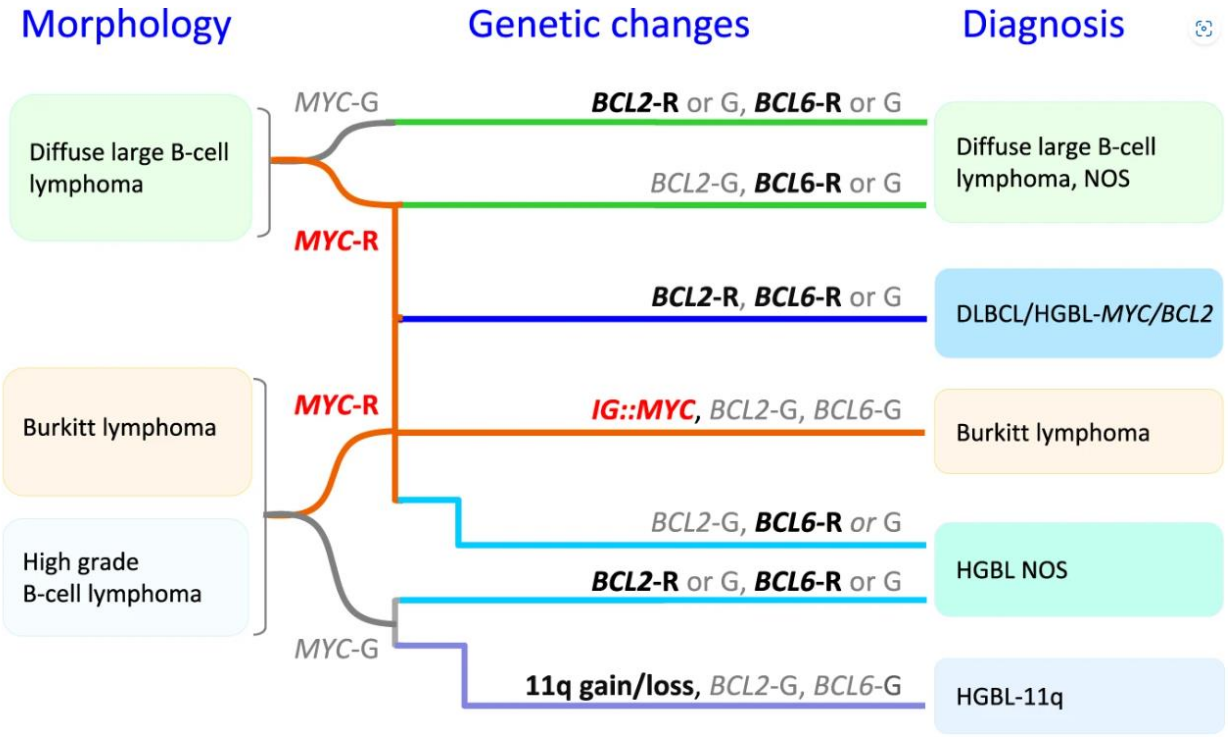
HGBL-11q, HGBL-MYC/BCL2 og HGBL-NOS

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

Seneste WHO klassifikation beskriver følgende diagnoser, som er delvist overlappende med de tidligere diagnoser HGBL-11q, HGBL-*MYC/BCL2* og HGBL-NOS (1).

Fig. 4: Algorithm for classification of aggressive B-cell lymphomas in WHO-HAEM5 in the light of *MYC*, *BCL2* and *BCL6* rearrangement and complex 11q gain/loss patterns.

From: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms



Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Patologi, Immunfænotype, Cytogenetik

1. **Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi, FISH og genetisk undersøgelse af tumor materiale (A)**

2. **Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D). Ved knoglemarvsinvolvering kan diagnosen stilles på knoglemarvsaspirat inkl. biopsi. Hermed kan risikoen for komplikationer ved f.eks. organbiopsier reduceres**

3. **Nålebiopsier (bør være grovnål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D). ved livstruende tilstand finnålsaspirat med cytologi flowcytometri og FISH kan overvejes**

4. **Aggressive B-celle lymfomer diagnosticeres efter WHO-HAEM5 klassifikationen (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Gruppen af Aggressive B-celle lymfomer indeholder følgende diagnoser

Klassisk Burkitt lymfom (BL)

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

Tumorcellerne i BL, også den leukæmiserede variant, er modne kimcenterderiverede B-lymfocytter, og de udtrykker derfor CD45, CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5 og membranøs IgM med letkæderestriktion. De udtrykker desuden kimcentermarkørerne CD10 og Bcl6, er kraftigt positive for *MYC*, og har en meget høj proliferationsrate med typisk >95% Ki67-positive celler. BL-celler er negative for CD3, CD5, cyklinD1, TdT og Bcl2. Enkelte tilfælde er svagt positive for Bcl2. Hovedparten af endemisk BL er EBV-positive med *in situ* hybridiseringsteknik, mens under halvdelen af sporadisk BL og immundefekt-associeret BL er EBV-positive.

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

Sekvensstudier viser få, men hyppige, mutationer i BL. Cirka 50% af BL har mutationer i *TCF3* signalkaskaden, som blandt andet er vigtig for reguleringen af kimcentre. Således har omtrent 20% aktiverende mutation i *TCF3* og 30% har inaktiverende mutation i *TCF3*-inhibitoren *ID3*. Sporadisk BL har desuden hyppigt mutationer i *CCND3* (30%) eller *CDKN2A* (20%), hvilket fremmer den hurtige proliferation.

BL udviser et bredere morfologisk spektrum end det typiske billede beskrevet ovenfor, idet nogen grad af variation i cellernes form og størrelse er tilladelig. I WHO 2001 blev disse tilfælde benævnt atypisk BL, men de er siden WHO 2008 ikke længere skilt ud som en morfologisk variant. Når morfologien er atypisk bør man sikre sig, at de øvrige immunfænotypiske og genetiske træk fuldt understøtter en BL-diagnose. Dette inkluderer blandt andet en proliferationsrate >95%, svag eller ingen Bcl2-ekspression, samt påvist translokation af *MYC*, men ikke af *BCL2* eller *BCL6*.
Jævnfør WHO-HAEM5 anbefales det, at der skelnes mellem EBV-associeret BL og EBV-negativt BL, idet EBV-status bedre end de klassiske kliniske subtyper korrelerer med distinkte biologiske subtyper af BL.

High-grade B-cellelymfom med 11q-forandringer (HGBL-11q)
Ikke alle lymfomer med BL-lignende morfologi og klinik har påviselig *MYC*-rearrangement. I WHO-HAEM5 beskrives en sjælden gruppe af aggressive B-cellelymfomer, som på mange måder - også klinisk - ligner BL. De har molekylær genekspressionsprofil som klassisk BL, men har ikke *MYC* rearrangement. I stedet er de genetisk karakteriserede ved at have forandringer på kromosom 11q, typisk i form af proksimal amplifikation og telomerisk tab. I forhold til klassisk BL har HGBL-11q mere variabel morfologi, lavere *MYC* ekspression, mere kompleks karyotype, og ses oftere nodalt og hos immunsupprimerede patienter. 11q-forandringerne vil ofte kunne påvises ved *FISH* eller karyotypering, men mere avancerede metoder, så som array CGH (komparativ genomisk hybridisering), kan mere følsomt og specifikt påvise og karakterisere forandringerne.

High-grade B-cellelymfom med MYC- og BCL2-rearrangement (HGBL-MYC/BCL2)
Denne klinisk aggressive lymfom kategori omfatter både lymfomer med dobbelthit (rearrangement af *MYC* plus rearrangement af BCL2). Morfologisk spænder *HGBL-MYC/BCL2* vidt. Morfologien kan svare til et diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), men ofte er der træk intermediært mellem DLBCL og BL. Nogle lymfomer er mere blastoide og kan ligne blastoid transformation af mantlecellelymfom eller lymfoblastisk leukæmi/lymfom. Lymfomcellerne udtrykker B-cellemarkører som f. eks. CD19, CD20, CD22 og PAX5. Hovedparten af HGBL-*MYC/BCL2* har kimcenterprofil med ekspression af bl.a. CD10, Bcl6 og LMO2. Selv om Ki67 ofte er høj, kan den variere. Ikke sjældent er den <95%. Der er ofte høj ekspression af både *MYC* og BCL2. Cytogenetisk har HGBL-*MYC*/BCL2 ofte en kompleks karyotype, og HGBL-*MYC/BCL2* med *MYC/BCL2*-rearrangement har ofte TP53-mutation. Fravær af ekspression af cyklinD1 og TdT vil hjælpe til at udelukke henholdsvis blastoidt mantlecellelymfom og lymfoblastisk leukæmi/lymfom. Bemærk, at lymfomer, som udviser høj ekspression af både Myc og Bcl2, men som ikke har rearrangement af generne, såkaldte dobbeltekspressorlymfomer (DEL), ikke diagnosticeres som HGBL-*MYC*/BCL2 DEL, er ofte forbundet med ugunstig prognose

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

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

Undersøgelsespanel for etablering af diagnose

− Immunfænotypering (immunhistokemi/flowcytometri): CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, CD38 CD45, CD79a, Bcl2, Bcl6, cyklinD1, Ki67, MUM-1, *MYC,* PAX5, TdT (8).

− Genetik: tumorceller skal karyotyperes. Der skal laves FISH mhp. rearrangement af *MYC*, BCL2 og BCL6. Der kan evt. suppleres med FISH for IGH::*MYC*, IGK::*MYC*, IGL::*MYC* og 11q-forandringer, hvis relevant. I visse tilfælde kan NGS-baseret mutationsprofilering bidrage til differentialdiagnostisk afklaring.

-*In situ* hybridisering for EBV: EBER

Med dette undersøgelsespanel vil det i næsten alle tilfælde være muligt at skelne BL sikkert fra de vigtigste differentialdiagnoser, som inkluderer HGBL-MYC/BCL2, HGBL-NOS, lymfoblastisk leukæmi/lymfom, blastoidt mantlecellelymfom, DLBCL, perifert T-celle lymfom NOS og myeloidt sarkom.

Referencer for patologi afsnit (1, 9).

For opdaterede diagnostiske algoritmer henvises til National Comprehensive Cancer Network Guidelines (www.nccn.org).

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

Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

5. **Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen med tilføjelse af bulky sygdom, hvis påvist (Bilag 1) (A)**

6. **Risikofaktorer ved behandlingsvalg: forhøjet LDH, Ann Arbor stadium III-IV, WHO PS 2-4, bulk, eller CNS-sygdom (C). Bulky tumor defineres som: Enhver masse > 7 cm i længste diameter**

7. **Lav-risiko patienter ved behandlingsvalg defineres som patienter uden kendte risikofaktorer. Dvs. patienter med alle følgende karakteristika: WHO PS ≤1, Ann Arbor stadium I/II(E), normal LDH, -Tumor < 7 cm (ikke bulk), ikke CNS-sygdom**

8. **Individuel prognose kan vurderes ved BL-IPI. Med følgende risikofaktorer: Alder >40, WHO PS >2, LDH > 3 x normal, CNS-sygdom**

9. **For behandling af HGBL-MYC og BCL2/BCL6 translokation henvises til DLG's rekommandation for DLBCL, der har et afsnit om HGBL**

10. **HGBL-11q og HGBL-NOS behandles som BL (D)**

11. **Udredning anbefales at indeholde følgende:**

    Sygehistorie inkl. evaluering af B-symptomer, CNS-symptomer, WHO-performance

    Knoglemarvsundersøgelse med materiale til morfologi, immunhistokemi, flowcytometri og cytogenetik

    Blodprøver: Hæmatologiske værdier, væsketal inkl. tumorlysetal, levertal og laktat dehydrogenase (LDH), urat, immunglobuliner, screening for human immunodeficiens virus (HIV), hepatitis B og C samt PCR for EBV-DNA

    PET-CT- scanning anbefales før behandlingsstart (D)

    Lummbalpunktur med cytologi og flowcytometri mhp. CNS-involvering. MR-scanning af neuroakse ved mistanke om CNS-sygdom, eller ved valg af ikke CNS-penetrerende behandling (DA-EPOCH-R)

    EKG, evt. MUGA/ekkokardiografi ved mistanke om betydende hjertesygdom (før kardiotoksisk kemoterapi). Bør ligeledes overvejes til alle > 65 år, der modtager kardiotoksisk kemoterapi

    Yngre mænd skal tilbydes sæddeponering hvis muligt

    Ovarieudtagning anbefales ikke. Fertilitetsbevarende behandling af yngre kvinder anbefales at følge afdelingernes lokale praksis

Litteratur og evidensgennemgang

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

Beskrivende studier berører forskellige prognostiske faktorer. Behandlingen af BL er stratificeret ud fra en risikovurdering. Der er dog ikke nogen ensartet måde at lave denne risikovurdering på, og det varierer derfor fra studie til studie. Ann Arbor stadium III-IV, forhøjet LDH, bulk sygdom, abdominal sygdom, knoglemarvsinvolvering, leukæmisering og CNS-sygdom er associeret med dårlig prognose (10).

Prognose (men ikke risiko stratificering ved behandlingsvalg) kan vurderes ved BL-IPI. med følgende risikofaktorer: Alder >40, WHO >2, LDH > 3x normal, CNS-sygdom.

For HGBL-11q, HGBL-NOS og HGBL-*MYC/BCL2* gælder, at sygdomsenhederne først nyligt er etablerede og der er sparsom litteratur vedrørende behandling og prognose. HGBL-*MYC/BCL2* er associeret med dårligere prognose end BL og behandling af disse undertyper beskrives i DLG's retningslinge for DLBCL (11). HGBL-11q og HGBL-NOS vil historisk set ofte være inkluderet i Burkitt lymfom studier, og således behandlet på samme vis og vil af den grund indgå i denne rekommandation på lige fod med BL-behandlingerne.

Den relativt gode prognose for patienter med Burkitt lymfom, har en vis sammenhæng med, at der er mange unge og raske patienter, der rammes af sygdommen. Dårligere prognose ses allerede fra 40-årsalderen. Prognosen for ældre patienter er endnu dårligere. I hvor høj grad det skyldes, at de ikke har modtaget eller har kunnet tåle optimal (standard) behandling, er usikkert (12). Det samme gælder for historiske opgørelser af HIV-positive Burkitt lymfom patienter. HIV-positive tålte tidligere ikke standard Burkitt behandling, og prognosen var ringe. HIV-positive patienter i HAART-behandling tåler almindeligvis standard Burkitt behandling, og overlevelsen er nu væsentligt forbedret i forhold til tidligere (13). I et stort retrospektivt studie vurderes effekten af Rituximab blandt HIV associerede lymfomer inkluderende BL og i studiet opnåede signifikant flere CR, hvis behandlingen inkluderede Rituximab og ligeledes var PFS og OS signifikant højere i gruppen behandlet med Rituximab. Der er dog en undtagelse, hvis CD4-taller er mindre end 50 celler/µL ved diagnose, er der stor risiko for livstruende infektionskomplikationer ifm behandling med Rituximab, og dermed reduceres Rituximab's forbedret CR, PFS og OS (14) [1a], (15) [C].

Primær behandling

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

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

14. BL uden CNS-involvering behandles med et af følgende regimer afhængig af alder og risiko: DA-EPOCH-R x 3-6 med 8 serier IT beh. (4x MTX og 4x Cytosar), R-CODOX-M/R-IVAC, R-BFM eller R-BFM reduceret dosis (B)

15. BL med CNS-involvering behandles med R-CODOX-M/R-IVAC eller R-BFM (B)

16. Ved behandling med R-BFM og opnået CR efter 2. behandlingsserie kan dosisreduktion i efterfølgende serier overvejes (B)

17. Lav-risiko BL hos yngre patienter (18-40 år) behandles med:

- **a. R-CODOX-M 3 serier (Bilag 3) (B)**
- **b. R-BFM (ABCA). Hvis der ikke opnås CR efter 2. serie skal behandlingen intensiveres til (ABCABC). (Bilag 4) (B)**

18. Lav risiko BL hos patienter fra 41-55 år behandles med:

a. **R-CODOX-M 3 serier (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABAB). Hvis der ikke opnås CR efter 2. serie skal behandlingen intensiveres til (ABCABC) ved opnået CR efter 2. serie kan dosis reduktion overvejes. (Bilag 5) (B)**

c. **DA-EPOCH-R x 3-6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (3-6- PET- Adoptet serier) Bilag 6 (1a)**

19. Lav risiko BL hos patienter fra >-55 år behandles med:

a. **R-BFM i reduceret dosis (ABAB) Hvis der ikke opnås CR efter 2. serie skal behandlingen intensiveres til (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

b. **DA-EPOCH-R x 3-6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (3-6- PET-Adopted serier) Bilag 6 (1a)**

20. Høj-risiko BL hos patienter fra 18-40 år uden CNS-sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

21. Høj-risiko BL hos patienter 41-55 år uden CNS- sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) ved opnået CR efter 2. serie kan dosis reduktion overvejes (Bilag 5) (B)**

c. **DA-EPOCH-R x 6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (Bilag 6) (1a)**

22. Høj-risiko BL hos patienter >55 år uden CNS- sygdom behandles med:

a. **R-BFM reduceret dosis (ABABAB) (Bilag 5) (B)**

b. **DA-EPOCH-R x 6 + IT MTX x 4 og IT-Cytosar x 4 (Bilag 6) (1a)**

23. Høj-risiko BL hos patienter fra 18-40 år med CNS-sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

24. Høj-risiko BL hos patienter 41-55 år med CNS-sygdom behandles med:

a. **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2) (Bilag 3) (B)**

b. **R-BFM (ABCABC) (Bilag 5) (B)**

25. Høj risiko BL hos ældre patienter (>55 år) med CNS-sygdom behandles med:

a. **R-BFM i reduceret dosis (ABAB). Det bør overvejes at give HD-MTX i Standard R-BFM dosis**

26. Ved intensive regimer bør der tilstræbes kortest mulig tid imellem behandlingsserier. Næste serie kan almindeligvis startes ved begyndende hæmatologisk regeneration (dvs. neutrofile > 1 mia/l, og TRC > 75) Dette er gældende for R-CODOX-M/R-IVAC og R-BFM. Dette gælder ikke, hvis DA-EPOCH-R anvendes. Denne behandling gives i 3 ugers serier (B)

27. HIV-positive patienter i HAART-behandling tåler almindeligvis standard Burkitt behandling (D). Hvis CD4 tallet er under 50 celler/UL, bør behandling med Rituximab kun gives i 1 eller 2 serie pga risiko for livstruende infektioner, hvorefter der udelukkende gives kemoterapi (D)

28. Ældre svækkede patienter, der ikke vurderes til at kunne tåle DA-EPOCH-R eller R-BFM i reduceret dosis, kan forsøges behandlet med R-CHOP og evt. MTX (It eller systemisk) (D)

29. Interim evaluering. Anbefalet modalitet er PET-CT-scanning.
Udføres ved R-BFM, R-CODOX-M og R-CODOX-M/R-IVAC efter 2 serie. Ved DA-EPOCH-R efter 3. serie. Evt. Knoglemarvsbiopsi hvis primært KM sygdom (D)

30. Hvis CR eller god PR ikke opnås midtvejs planlægges stamcellehøst i forbindelse med en af de resterende behandlingsserier (D)

Tabel 1: Behandling af Burkitt lymfom stratificeret efter alder og risiko

Alder	Lav Risiko	Høj Risiko	CNS-involvering
18-40 år	**R-BFM (ABCA)** (intensivering til ABCABC, hvis ikke CR efter 2. Serie) eller **R-CODOX-M (x3)**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)**
41-55 år	**R-BFM (ABCA)** (intensivering til ABCABC, hvis ikke CR efter 2. Serie) eller **R-CODOX-M (x3)** eller **DA-EPOCH-R x 3-6 + IT* x 8 (3-6- PET-Adopted serier)**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)** eller **DA-EPOCH-R x 6 + IT* x 8**	**R-BFM (ABCABC)** eller **R-CODOX-M/R-IVAC (2x2)**
56+ år	**R-BFM reduceret dosis (ABAB)** intensivering til ABABAB. hvis der ikke er CR efter 2. Serie. eller **DA-EPOCH-R + IT*x8 (3-6-PET-Adoptet serier)**	**R-BFM reduceret dosis (ABABAB)** eller **DA-EPOCH-R x 6 + IT*x8**	**R-BFM reduceret dosis (ABABAB), overvej dosisøgning af MTX**

* IT= 4 serier Inj Cytarabin 70 mg og 4 serier og Inj. MTX 15 mg. Planlægges efter behandlende læges vurdering i hele behandlingsforløbet. I prrotokollen blev cytarabin og MTX IKKE givet samtidigt.

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes enkelte randomiserede undersøgelser. Der findes flere retrospektive opgørelser og fase II studier, hvorfra data pga. varierende diagnostiske kriterier, ændringer i klassifikation over tid, aldersvariation og

varierende inklusionskriterier, kun vanskeligt lader sig sammenligne. Mange data stammer fra pædiatriske patienter. Litteraturen har således visse begrænsninger.

Bedste overlevelse fås ved behandling med intensive kombinations-kemoterapiregimer indeholdende gentagne (fraktionerede) doser af cyklofosfamid og intratekal kemoterapi (IT) suppleret med CNS-penetrerende stoffer (11).

Mindst 4 forskellige behandlingsregimer med systemisk anvendelse af CNS penetrerende stoffer anvendes internationalt: R-CODOX-M/R-IVAC, R-BFM, HyperCVAD/HD-AraC+MTX og det franske LMB. (Bilag 2). Disse forskellige regimer har vist op mod 90% OS efter 3 år. Der findes ikke sammenlignende undersøgelser, som viser sikker forskel mellem regimernes effektivitet. Alle regimerne er over tid blevet justeret (8, 16-21).

Tillæg af rituximab ved CD20-positiv sygdom bedrer prognosen. Dette er vist ved 4-6 doser givet synkront med kemoterapi (16, 18, 20) [1b].

DA-EPOCH-R blev i et fase 2, multicenter studie afprøvet som en mulig behandling ved BL. Ved højrisiko patienter blev der givet IT behandling 6 gange i behandlingsforløbet. Middelalderen var 49 år, overvejende stadie III-IV med en lille andel med CNS-involvering ved diagnose, 25% var HIV-positive og alle modtog Rituximab. Studiet viste OS på 87% efter 4 år, men det var tydeligt, at patienter med CNS-involvering i højere grad fik tilbagefald. Derudover var der ingen kontrolgruppe at sammenligne med. Men behandlingen så ud til at virke i udvalgte patientpopulationer (14).

I valg af den rette behandling stratificeret på alder og risikogruppe var der behov for en sammenlignelig undersøgelse mellem DA-EPOCH-R (+ IT beh) Vs. R-CODOX-M/R-IVAC. HOVON/SAKK-gruppen undersøgte dette i et fase 3 studie med patienter med BL uden CNS-sygdom (17). Studiet rekrutterede dog ikke alle de planlagte patienter. Overlevelsen var ikke signifikant forskellig i de to grupper (median follow-up 28,5 mdr. (IQR 13·2-43·7), 2 års PFS 76% (95% CI 60-86%) i R-CODOX-M/R-IVAC Gruppen og 70% (54-82%) i DA-EPOCH-R gruppen (hazard ratio 1·42, 95% CI 0·63-3·18; p=0·40)). Man fandt højere TRM i R-CODOX-M/R-IVAC-armen (2 vs.1) og generelt højere toksicitet bedømt på hyppighed af infektioner og større frafald fra R-CODOX-M/R-IVAC-armen pga. toksicitet (22). I et andet mulitcenter risk-adaptet DA-EPOCH-R studie med ny diagnosticerede BL patienter (N=113) blev patienter med lav risiko behandlet med 3 serie DA-EPOCH-R uden CNS profylakse og høj-risiko patienter fik 6 serie DA-EPOCH-R med 6 serie af profylaktisk IT behandling. Lav-risiko patienter blev PET-CT-scannet efter 2 serie og PET-negative patienter fik i alt 3 serie DA-EPOCH-R og PET-positive patienter fik i alt 6 serie. PFS og OS viste hhv. 84% og 87% over 4 år både mht. HIV-status og risiko, men for patienter med lav-risiko og som var PET-Negativ (N=15) efter 2 serie DA-EPOCH-R var EFS efter 4 år 100%. EFS for højrisiko gruppen (N=98) var 82% efter 4 år, så der er behov for andre strategier for høj-risiko patienter for at reducerer risikoen for CNS-relaps (22) [2b].

Et fase 2 studie brugte R-BFM-regimet, hvor man ved CR efter 2. serie ved patienter <55 år reducerede dosis i de efterfølgende serier. Sammenlignet med historiske kontroller var der bedre overlevelse, og mindre toxicitet. Der var dog en favorabel risikoprofil i studiets patienter sammenlignet med de historiske kontroller (23).

Arbejdsgruppen anbefaler, at BL hos yngre patienter (18-54 år) behandles med R-CODOX-M/R-IVAC (Bilag 3) [2b] eller R-BFM (Bilag 4)[2b]. Hvis der ikke er CNS sygdom kan DA-EPOCH-R (+IT behandling) (bilag 6) [1a] betragtes som ligeværdigt til behandling, dog kun i aldersgruppen 41 til 55 år. Den yngre gruppe (under 40 år) forventes at have lavere TRM ved de mere intensive regimer, derfor vil vi anbefale en af de intensive regimer til patienter < 40 år uden komorbiditet. Ved R-BFM kan dosis reduktion ved CR efter 2. serie overvejes (23).

Arbejdsgruppen anbefaler, at BL hos ældre patienter (>55 år) behandles med DA-EPOCH-R med IT-behandling [1a]. I tilfælde af CNS-sygdom anbefales regime, der indeholder HD MTX, f.eks. aldersreduceret R-BFM (evt. med fuld dosis MTX) (19) (bilag 5).

Hvis HD-MTX indgår i behandlingen, anbefales infusion er over 24 timer [1b] (Dosering og infusionshastighed fremgår på behandlingsskemaer) (Bilag 3,4,5)

Auto-SCT: Højdosiskemoterapi (HDT) med autolog stamcellestøtte (ASCT) i 1. linje behandling er ikke vist at bedre overlevelsen generelt for patienter med BL eller DLBCL/BL. I et review (10), der gennemgår tilgængelige studier med ASCT upfront fra 2013, anbefales det, at ASCT kan være en behandlingsmulighed for udvalgte patienter med høj-risiko profil eller hos den patientgruppe, der responderer insufficient på den initiale kemoterapi. ASCT bør således overvejes ved patienter, der kun opnår PR efter afslutningen af upfront kemoterapi. Dette er også gældende for HIV+ patienter.

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

Radioterapi: Stråleterapi har ikke nogen rutinemæssig plads i behandlingen af BL, men kan have en plads ved lokaliseret refraktær sygdom.

Rationale

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

Relaps behandling og refraktær sygdom

31. for at opnå behandlingsrespons før konsoliderende ASCT foreslås følgende behandlingsregimer: R-ICE, R-DHAP, RGDP, R-IVAC (hvis ikke fået i 1.linie), R-HD-AraC

32. CNS-profylakse kan gives parallelt

33. Til konditionering ved ASCT bruges BEAM regimet

Litteratur og evidensgennemgang

Formålet ved behandlingen af patienter med relaps/refraktær Burkitt lymfom er med intensiv kemoterapi i kombination med immunterapi at opnå 2. CR og efterfølgende konsolidere med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (10). NCCN foreslår de angivne behandlingsregimer.

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

Det er ved følsomhed for kemoterapi muligt at opnå vedvarende CR i 30-40% af patienterne (10). Litteraturen er begrænset.

Anvendelse af nye behandlingsmodaliteter som CAR T-celle behandling og bispecifikke antistoffer har rationale i R/R Burkitt lymfom. Burkitt lymfom har tidligere dog været ekskluderet fra kliniske studie med CAR T-celle og bispecifikke antistoffer, men i nærmere fremtid kommer der data på behandling med både CAR-T og Bispecifikke antistoffer for patienter med Burkitt lymfom. Man kan overveje at søge CAR T-celle behandling eller bispecifikke antistoffer via compassionate use/ Regional Lægemiddelkommitte for patienter, der er refraktære eller recidivere efter 2.line platinholdige behandling eller undersøge muligheder for protokoltilbud.

Bemærkninger og overvejelser

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

Responsevaluering og kontrol

34. Responsevaluering udføres efter endt kemoterapi ved hjælp af FDG-PET-CT-skanning og knoglemarvs biopsi (undlades, hvis seneste knoglemarvs undersøgelse var uden tegn på lymfom). I tilfælde af CNS-involvering gennemføres tillige slutevaluerende MR-C (D)

35. Ved opnået CR anbefales 2 års kontrol. Rutinescanninger anbefales ikke (B)

36. Hvis billeddiagnostisk CR ikke opnås, anbefales biopsi af restforandring for at afklare, om der er restsygdom (MS)

Litteratur og evidensgennemgang

Et enkelt retrospektivt studie har beskrevet risikoen for relaps.

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

Evt. rest tumor eller lymfomsuspekt PET-positiv læsion efter endt kemoterapi bør biopteres for at afklare, om der er restsygdom.

Risiko for relaps af BL mere end et år efter afsluttet behandling er meget lav (24) (B) [2c]. Derfor anbefales der 2 års follow-up

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

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

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

Patientværdier og – præferencer

Da risiko for relaps relativt hurtigt forsvinder, kan kontrolforløbet afsluttes i løbet af få år.

4. Referencer

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBDO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
2. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 1991;13(2):222-46.
3. Wright DH. Burkitt's lymphoma: a review of the pathology, immunology, and possible etiologic factors. Pathology Annual. 1971;6:337-63.
4. Ziegler JL, Bluming AZ, Morrow RH, Fass L, Carbone PP. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. Blood. 1970;36(6):718-28.
5. Magrath IT, Mugerwa J, Bailey I, Olweny C, Kiryabwire Y. Intracerebral Burkitt's lymphoma: pathology, clinical features and treatment. The Quarterly Journal of Medicine. 1974;43(172):489-508.
6. Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C, et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. Blood. 1993;82(2):619-24.
7. Magrath IT, Sariban E. Clinical features of Burkitt's lymphoma in the USA. IARC scientific publications. 1985(60):119-27.
8. Wästerlid T, Brown PN, Hagberg O, Hagberg H, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(7):1879-86.
9. Gascoyne RD, Siebert R, Conners JM, Kluin PM. Burkitt's Lymphoma and Its Mimics. Hematopathology. 2nd ed. Philidelphia: Elsevier; 2017. p. Chapter-24, 447-64.e9.
10. Ahmed SO, Sureda A, Aljurf M. The role of hematopoietic SCT in adult Burkitt lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 2013;48(5):617-29.
11. Linch DC. Burkitt lymphoma in adults. British Journal of Haematology. 2012;156(6):693-703.
12. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, Hoelzer D, Holte H, LaCasce AS, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. Clinical Lymphoma & Myeloma. 2009;9(4):307-10.
13. Oriol A, Ribera J-M, Bergua J, Giménez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. Cancer. 2008;113(1):117-25.
14. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. Blood. 2013;122(19):3251-62.
15. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, Qin J, Portlock C, Moskowitz C, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus–associated Burkitt lymphoma. Cancer. 2003;98(6):1196-205.
16. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, Toomey CE, Neuberg D, Michaelson JS, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2011;22(8):1859-64.
17. Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, Novak U, Minnema MC, Geerts P, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. The Lancet Haematology. 2023;10(12):e966-e75.

18. Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Frairia C, Arcamone M, Esposito G, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. British Journal of Haematology. 2012;156(2):234-44.
19. Hoelzer D, Walewski J, Döhner 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.
20. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker L-M, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2016;387(10036):2402-11.
21. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006;106(7):1569-80.
22. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(22):2519-29.
23. Ribera J-M, Morgades M, Garcia-Calduch O, Sirvent M, Buendia B, Cervera M, et al. Feasibility and outcomes after dose reduction of immunochemotherapy in young adults with Burkitt lymphoma and leukemia: results of the BURKIMAB14 trial. Haematologica. 2024;109(2):543-52.
24. Jakobsen LH, Ellin F, Smeland KB, Wästerlid T, Christensen JH, Jørgensen JM, et al. Minimal relapse risk and early normalization of survival for patients with Burkitt lymphoma treated with intensive immunochemotherapy: an international study of 264 real-world patients. British Journal of Haematology. 2020;189(4):661-71.

5. Metode

Litteratursøgning

Denne retningslinje er baseret på den seneste DLG retningslinje (Aggressive B-celle lymfomer 2021).
Der er udført søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (udført senest i februar 2024) (: ("burkitt Lymphoma "[Mesh] OR "Burkitt"[ti] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR MetaAnalysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Danish[lang]))):).

Litteraturgennemgang

Relevante artikler, som er publiceret siden sidste version af retningslinjen, er gennemgået af arbejdsgruppen.
Der er lagt vægt på review artikler og studier med betydning for behandlingsvalg.
Enkelte referencer er tilføjet.

Formulering af anbefalinger

Gruppen har i fællesskab formuleret anbefalingerne og godkendt disse. Arbejdet er foregået fra oktober 2023 til december 2024.

Interessentinvolvering

Patientforeninger eller andre interessegrupper har ikke deltaget i arbejdet.

Høring

Retningslinjen er godkendt af DLGs bestyrelse.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af DLGs bestyrelse.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af retningslinjens anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

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

Forfattere og habilitet

- Jakob Madsen (formand). Hæmatolog, Cheflæge, Klinisk lektor, Aalborg Universitetshospital. Ingen Interessekonflikter
- Karen Juul-Jensen, Hæmatolog, Overlæge, Odense Universitetshospital Ingen Interessekonflikter
- Michael Boe Møller, Patolog, Overlæge, Odense Universitetshospital. Ingen Interessekonflikter
- Jette Sønderskov Gørløv, Hæmatolog, Overlæge, Rigshospitalet. Ingen Interessekonflikter
- Per Boye Hansen, Hæmatolog, Overlæge, Roskilde sygehus Ingen Interessekonflikter
- Judit Meszaros Jørgensen, Hæmatolog, Overlæge, Århus Universitetshospital. Interessekonflikter: Consultancy fees fra Gilead, Roche, Novartis, Incyte, BMS og Orion.

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

Plan for opdatering

Revideres hvert 3. år, eller hvis der publiceres afgørende nye resultater. Rekommandationen godkendes af DLGs bestyrelse, og gennemgås efterfølgende på DLGs plenum møde.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelone

6. Monitorering

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

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

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer, inklusiv DLBCL, registreres løbende i den landsdækkende kvalitetsdatabase LYFO. I årsrapporterne er indikatorerne udviklet til at monitorere udredning og behandling af sygdommen. Sammen med 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 – Ann Arbor Klassifikation

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

Bemærkninger
Bogstavet A eller B angiver fravær eller tilstedeværelse af et eller flere af almensymptomerne feber (temperatur over 38_oC sidste måned), kraftig nattesved, vægttab på over 10% af legemsvægten over 6 måneder.

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

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

Bulky tumor defineres som: enhver masse
> 7.5 cm

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

Bilag 2

		Behandling	EFS	PFS	DFS	OS
1		**CODOX-M/IVAC**: Mead, LY06: 52 ptt:	64% (2år)			72% (2)
2		**CODOX/IVAC kontra CODOX-M/IVAC** 40 pt I hver gruppe Barnes		74% (3år) / 61% (3år)		
3		**CODOC-M/IVAC** Corazelli BJH,15 BL+15 BL-like.		78% (4år)		
4		**R-Hyper-CVAD**	80 % (3år)		88%	89% (3år)
5		**NHL-BFM-95** Woesmann, 283 BL	93% (3år)			
6		**BFM, Oslo** Smeland 2005,19 pt		73% (5 år)		64% (5)
7		**BFM** Holte 46 pt, NHL86 + BFM90				80%
8		**NHL-BFM**	82 %			
9		**GMALL+R (BFM)** 363 pt (265 <55, 98 >55) Hoelzer, Blood 2014				86% <55 år (5) 62% >55 år (5)
10		**LBB +/-R** Randomiseret Ribrag, Lancet 2016	+R 75% (3) -R 62% (3)			
11		**DA-EPOCH-R** Fase 2, 113 pt (49 år,Pt. med CNS-involvering progredierede, HIV pt. tålte behandlingen) **Roschewski M, JCO 2020**		84% /4 år)		87% (4 år)

12		**R-CODOX-M/R-IVAC vs. DA-EPOCH-R** Fase 3, randomiseret.84 pt. uden CNS-involvering. Igen signifikant forskel. TRM størst i R-CODOX-M/R-IVAC armen Chamuleau, Lancet 2023		76%		76%
13.		**Risk-Adapted Therapy with DA-EPOCH-R in Adults with untreated BL** **Multicenter studie af nydiagnosticeret BL inddelt I lav og høj risiko. Lav-risiko: CS I-II, normal LDH, PS≤1, Tumormasse ≥ 7 cm, Øvrige højrisiko gruppe.** **Lav-risiko – PET-negativ efter 2 DA-EPOCH-R efter 4 år** **Høj-Risiko gruppe efter 6 serie DA-R-EPOCH efter 4 år**	100% 82%			

Bilag 3

R-CODOX-M/R-IVAC.

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

Lavrisiko: 3 serier R-CODOX-M,

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

CODOX-M:

Day	Drug	Dose	Method	Time
1	Cyclophosphamide 800 mg/m2	IV		
	Vincristine	1.4 mg/m2 (max 2 mg) IV		
	Doxorubicin	40 mg/m2	IV	
	Cytarabine	70 mg	IT	
	Rituximab	375 mg/m2	IV	
2	Cyclophosphamide	200 mg/m2	IV	Daily
3	Cytarabine	70 mg	IT	
8	Vincristine	1.4 mg/m2	IV	
	Rituximab	375 mg/m2	IV	
10	Methotrexate	3000mg/m2	IV	Gives over 24 h
11	Leucovorin	15 mg/m2	IV	At h 36 from start of IV methotrexate
		15 mg/m2	IV	Every 3 h between 36-48 h
		15 mg/m2	IV	Then every 6 h until MTX level is <5*10(-8)
13	G-CSF	5µg/kg (	SC	Daily until granulocyte count >1 mia/L
15	Methotrexate	12 mg	IT	
16	Leucovorin	15 mg	PO	24 h after IT methotrexate

IVAC:

Day	Drug	Dose	Method	Time
1 to 5	Etoposide	60 mg/m2	IV	Daily over 1 h Ifosfamide
	1.5 g/m2	IV	Daily over 1 h	
	Mesna IV	300 mg/m2	(mixed with ifosfamide)	Over 1 h
		Then 300 mg/m2		Every 4 hours *2
1	Rituximab	375 mg/m2	IV	
1 to 2	Cytarabine	2 g/m2	IV	Over 3 h, 12 hourly; total of 4 doses
5	Methotrexate	12 mg	IT	
6	Leucovorin 15 mg	PO	24 h after IT methotrexate 7	G-CSF 5 µg/kg SC Daily until granulocyte count >1 mia/L
8	Rituximab	375 mg/m2	IV	

G-CSF kan gives som depot formulering (Peg-Filgrastim)

Bilag 4

R-BFM:

Lav-risiko: Forfase+A+B+C+A Høj-risiko: Forfase+A+B+C+A+B+C

Forfase:	Cyklophosphamid	200 mg/m2 i.v.	dag 1-5.	
	Prednisolon	60mg/m2 fordelt på 3 doser	dag 1-5.	
	CNS triple	(MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
Serie A:	Ifosfamid	800mg/m2 i.v.	dag 1-5.	
	Vincristine	1,4 mg/m2 i.v.(max 2mg)	dag 1.	
	MTX	1,5 g/m2 24 timer infusion og Isoverin efter 36 (42) timer. Dag 1.		
	Etoposid	100mg/m2 i.v.	dag 4-5.	
	Cytarabine	150 mg/m2 i.v.	2 x dagligt	dag 4 og 5 (4 doser)
	Dexamethason	4mg x 4 dagligt	dag 1-5.	
	CNS triple	(MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
	Rituximab:	375 mg/m2 (ved CD 20+ sygdom)	dag 1	
	Understøttende behandling med Mesna, G-CSF og allopurinol /rasburikase			
Serie B:	Vincristine	1,4 mg/m2 i.v.(max 2mg)	dag 1.	
	Cyklophosphamid	200 mg/m2 i.v.	dag 1-5.	
	MTX	1,5 g/m2 (under 18 år 5 g/m2) 24 timer infusion og Isoverin efter 36 (42) timer. Dag 1.		
	Doxorubicin	25 mg/m2	dag 4-5	
	Dexamethason	4mg x 4 dagligt	dag 1-5.	
	CNS triple	(MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
	Rituximab	375 mg/m2 (ved CD 20+ sygdom)	dag 1	
	Understøttende behandling med G-CSF og allopurinol.			
Serie C:	Vincristine	1,4 mg/m2 i.v.(max 2mg)	dag 1.	
	MTX	1,5g/m2, 24 timer infusion og Isoverin efter 36 (42) timer. Dag 1.		
	Etoposid	250 mg/m2 i.v.	dag 4-5.	
	Cytarabin	2 g/m2 iv 2 x dagligt	dag 5 (2 doser)	
	Dexamethason	4mg x 4 dagligt	dag 1-5.	
	CNS triple	(MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1
	Rituximab	375 mg/m2 (ved CD 20+ sygdom)	dag 1	
	Understøttende behandling med Ultracortenol øjendråber, G-CSF og allopurinol.			

Bilag 5

R-BFM *Reduceret dosis* Til patienter >55 år.

(Modificeret (markeret med blå tekst) fra GMALL-B-ALL/NHL 2002):

Lav-risiko:	Forfase+A+B+A+B		Høj-risiko:	Forfase+A+B+A+B+A+B
Forfase:	Cyklophosphamid	200 mg/m2 i.v.		dag 1-5.
	Prednisolon	60mg/m2 fordelt på 3 doser		dag 1-5.
	CNS triple	(MTX 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 10 mg)i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
Serie A:	Ifosfamid	400mg/m2 i.v.		dag 1-5.
	MTX	500 mg/m2, 24 timer infusion og Isoverin efter 36 (42) timer. Dag 1.		
	Etoposid	60mg/m2 i.v.		dag 4-5.
	Cytarabine	60 mg/m2 i.v.	2 x dagligt	dag 4 og 5 (4 doser)
	Dexamethason	4mg x 4 dagligt		dag 1-5.
	CNS profylakse	(MTX 15 mg)i.t.	Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)	
	Rituximab:	375 mg/m2 (ved CD 20+ sygdom)		dag 1
	Understøttende behandling med Mesna, G-CSF og allopurinol /rasburikase			
Serie B:	Vincristine	1 mg iv		dag 1.
	Cyklophosphamid	200 mg/m2 i.v.		dag 1-5.
	MTX	500 mg/m2, 24 timer infusion og Isoverin efter 36 (42) timer. Dag 1.		
	Doxorubicin	25 mg/m2		dag 4-5
	Dexamethason	4mg x 4 dagligt		dag 1-5.
	CNS profylakse	(MTX 15 mg) i.t.		Dag 1 (+ dag 5 ved CNS sygdom)
	Rituximab	375 mg/m2 (ved CD 20+ sygdom)		dag 1
	Understøttende behandling med G-CSF og allopurinol.			

6.

Bilag 6

DA-EPOCH-R

Dag 1 og 5	Rituximab 375 mg/m^2
Dag 1-4	DA-Etoposid 50 mg/m^2 (50-124 mg/m^2)
Dag 1-4	Vincristin 0,4 mg/m^2
Dag 1-4	DA-Doxyrubicin 10 mg/m^2 (10-24,8 mg/m^2)
Dag 1-5	T. Prednisolon 120 mg/m^2
Dag 5	DA-Cyclofosfamid 750 mg/m^2 (480-1866 mg)
Gives i 4 serie	Cytarabin 70 mg x 4 - tidspunkt iht lægens beslutning
Gives i 4 serie	MTX 15 mg x 4 - tidspunkt iht lægens beslutning
Supportive care	Iht afdelingens vanlige procedure inkl. G-CSF og profylaktisk AB, specielt til Hiv-positive patienter
	Der startes med Level 1 og næste dosis doseres efter peni-perioden. Hvis der ikke har været neutropeni (<0,5) eller thromobcytopeni <20 kan level øges en dosislevel op. Har patienten peni ved midtvejsblodprøver ordineres næste serie med en lavere level.

Bilag 7

Supportive care:

Der anbefales profylaktisk behandling med PCP (indtil 3 mdr efter afsluttet behandling) og Herpes (indtil 6 mdr efter afsluttet behandling).

Alle regimer giver relativ stomatitis og profylaktisk behandling iht afdelingernes vanlige praksis anbefales.

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.