Perifere T-celle lymfomer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
01. december 2024 (DLG)
Administrativ godkendelse
11. december 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2026

INDEKSERING
Dansk Lymfomgruppe, T-celle, lymfom, delforløb, intervention

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) ... 3
Anbefaling 1: Diagnostik og klassifikationsgrundlag ... 3
Anbefaling 2: Udredning, Stadieinddeling, Risikostratificering ... 3
Anbefaling 3: PTCL-NOS og TFHL (angioimmunoblastisk, follikulær og not-otherwise specified typer) ... 4
Anbefaling 4: Systemisk ALCL (ALK-pos og ALK-neg) ... 6
Anbefaling 5: Brystimplantat-associeret ALCL (BIA-ALCL) ... 7
Anbefaling 6: Hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL) ... 7
Anbefaling 7: Ekstranodalt NK-T-celle lymfom (ENKTL) ... 8
Anbefaling 8: Enteropati-associeret T-celle lymfom (EATL) og Intestinalt lymfom – NOS (IL-NOS) ... 9
Anbefaling 9: Type II refractory coeliac disease (Type II RCD) ... 9
Anbefaling 10: Monomorft epiteliotropt intestinalt T-celle lymfom (MEITL) ... 10
Anbefaling 11: Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (iTLPD-GI) og Indolent NK-cell lymphopro-liferative disorder of the gastrointestinal tract (iNKLPD-GI) ... 10
Anbefaling 12: Recidiverende/refraktært (R/R) PTCL-NOS, TFHL, HSTCL, MEITL, EATL, IL-NOS ... 10
Anbefaling 13: R/R ALCL (ALK-pos og ALK-neg) og BIA-ALCL ... 12
Anbefaling 14: R/R ENKTL ... 12
Anbefaling 15: R/R iTLPD-GI og iNKLPD-GI ... 13
Anbefaling 16: Radioterapi ... 13
Anbefaling 17: Understøttende behandling (B-D) ... 14
Anbefaling 18: Responsevaluering og follow-up ... 14
2. Introduktion ... 16
3. Grundlag ... 18
Anbefaling 1: Diagnostik og klassifikationsgrundlag ... 18
Anbefaling 2: Udredning, Stadieinddeling, Risikostratificering ... 24
Anbefaling 3: PTCL-NOS og TFHL (angioimmunoblastisk, follikulær og not-otherwise specified typer) ... 26
Anbefaling 4: Systemisk ALCL (ALK-pos og ALK-neg) ... 28
Anbefaling 5: Brystimplantat-associeret ALCL (BIA-ALCL) ... 30
Anbefaling 6: Hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL) ... 32
Anbefaling 7: Ekstranodalt NK-T-celle lymfom (ENKTL) ... 33
Anbefaling 8: Enteropati-associeret T-celle lymfom (EATL) og Intestinalt lymfom – NOS (IL-NOS) ... 36
Anbefaling 9: Type II refractory coeliac disease (Type II RCD) ... 37
Anbefaling 10: Monomorft epiteliotropt intestinalt T-celle lymfom (MEITL) ... 37

Anbefaling 11: Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (iTLPD-GI) og Indolent NK-cell lymphopro-liferative disorder of the gastrointestinal tract (iNKLPD-GI) 38
Anbefaling 12: Recidiverende/refraktært (R/R) PTCL-NOS, TFHL, HSTCL, MEITL, EATL, IL-NOS....39
Anbefaling 13: R/R ALCL (ALK-pos og ALK-neg) og BIA-ALCL....41
Anbefaling 14: R/R ENKTL....43
Anbefaling 15: R/R iTLPD-GI og iNKLPD-GI....43
Anbefaling 16: Radioterapi....44
Anbefaling 17: Understøttende behandling (B-D)....46
Anbefaling 18: Responsevaluering og follow-up....47
4. Referencer....49
5. Metode....57
6. Monitorering....59
7. Bilag....60
8. Om denne kliniske retningslinje....72

1. Anbefalinger (Quick guide)

Anbefaling 1: Diagnostik og klassifikationsgrundlag

Diagnostik ved sygdomsdebut	Diagnostik ved sygdomsdebut bør hvile på sygehistorie, det kliniske debutbillede, morfologisk vurdering med dertil knyttede relevante immunfænotypiske og molekylærgenetiske analyser, præterapeutisk billeddiagnostik og laboratoriefund (A)
Biopsi ved sygdomsdebut	Den diagnostiske biopsi bør, så vidt muligt, baseres på en excisionsbiopsi. (C) Hvis det ikke er muligt at gennemføre en excisionsbiopsi, bør der foretrækkes en billeddiagnostisk-vejledt (fx CT- eller UL) grovnålsbiopsi (B).
Biopsi ved relaps	Re-bioptering anbefales ved relaps eller progression (B)
Diagnostisk klassifikationsgrundlag	PTCL diagnosticeres iht kriterierne beskrevet i den 5. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-5) og den Internationale Consensus Classification (ICC) (A)
Morfologisk vurdering	Den endelige PTCL diagnose bør stilles af hæmatopatolog eller revideres af hæmatopatolog før behandlingsstart (B)

Anbefaling 2: Udredning, Stadieinddeling, Risikostratificering

Udredning	Alle nydiagnosticerede PTCL patienter drøftes på en multidisciplinær team konference (MDT) (A)
Billeddiagnostik	PET–CT (A)
Knoglemarvsundersøgelse	Alle PTCL patienter skal have taget en KM biopsi (A)
Laboratorie analyser	Specifikke laboratorie analyser anbefales ved PTCL undertyper (henvises til de enkelte afsnit). EBV-DNA anbefales undersøgt hos alle ENKTL patienter. (A)
Prognostiske indices	Det Internationale Prognostiske Index (IPI) anbefales anvendt som prognostisk værktøj ved nodal PTCL (A)

	Ved ENKTL anvendes PINK-E (alder >60 år, klinisk stadie III-IV, extranasal involvering, EBV DNA i blodet) (A) "Bulk" sygdom er i nærværende PTCL retningslinje defineret som en læsion på ≥7cm i max tværmål
Ikke PTCL-specifikke undersøgelser (gælder også ved andre lymfomundertyper)	
Supplerende undersøgelser	MUGA eller Ekkokardiografi: bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardio-toksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter ≥65 år MR-scanning: MR bør også overvejes ved andre PTCL undertyper med involvering af CNS nære områder. Ved ENKTL med kranio-facial lokalisering bør billeddiagnostikken suppleres med MR scanning af ansigtsskelet, cerebrum og neuroaksen (se ENKTL-specifik anbefaling). Lumbalpunktur: Ved involvering af testis/nyrer eller af CNS nære områder bør lumbalpunktur overvejes. Cerebrospinalvæsken (Csv) undersøges med almindelig biokemi (glukose og protein) og for pleocytose (celletælling), samt cytologisk mikroskopi og flowcytometri. Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter med ENKTL (se ENKTL-specifik anbefaling) og alle de PTCL patienter, hvor der er klinisk mistanke om CNS-sygdom. For PTCL ptt med udtalt EBV viræmi i blodet, bør EBV-DNA måling i Csv overvejes.
Nedfrysning af sæd og kryopræservering af ovarievæv:	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT er der stor risiko for varig infertilitet. Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, henvises til evt. kryopræservering af ovarievæv. Der henvises til retningslinje på hematology.dk

Anbefaling 3: PTCL-NOS og TFHL (angioimmunoblastisk, follikulær og not-otherwise specified typer)

Kliniske protokoller	Alle patienter med PTCL-NOS og TFHL bør, om mulig, inkluderes i kliniske forsøg.
Lokaliseret sygdom (st I-II non-bulk)	**Stadium I (non-bulk):** • < 60 år: 4 x CHOEP + ISRT (B) • ≥ 60 år: 4 x CHOP + ISRT (B) **Stadium II (non-bulk):** • < 60 år og IPI: 0-1: 4 x CHOEP + ISRT (B)

	• ≥ 60 år og IPI: 0-1: 4 x CHOP + ISRT (B) • • anbefales interim PET/CT efter 3. serier, hvis PR anbefales behandling, med 6 x kemoterapi • ISRT anbefales ved afkortet kemoterapi på 4 serier, men skal ske under hensyn til strålefelt/toksicitet. 6 serier kemoterapi kan vælges som alternativ.
Højrisiko lokaliseret sygdom eller dissemineret sygdom	**Stadium I-II bulk og/eller ≥ IPI 2; Stadium III-IV:** • < 60 år: 6 x CHOEP + auto-HSCT (B) • 60-65 (70*) år: 6 x CHOP + auto-HSCT (B) • > 65 (70*) år: 6 x CHOP [*Patienter i aldersgruppen 66-70 år vurderes på individuel basis i forhold til evt. auto-HSCT]

Anbefaling 4: Systemisk ALCL (ALK-pos og ALK-neg)

ALK-pos ALCL	**Stadium I (lokaliseret, non-bulk sygdom)** • alder < 60 år: 4 x CHOEP + ISRT • alder ≥ 60 år: 4 x BV-CHP + ISRT • anbefales interim PET/CT efter 3. serier, hvis ikke CR anbefales behandling, med 6 x kemoterapi. • ISRT anbefales ved afkortet kemoterapi på 4 serier, men skal ske under hensyn til strålefelt/toksicitet. 6 serier kemoterapi kan vælges som alternativ. **Stadium II (non-bulk sygdom)** • alder < 60 år og IPI 0-1: 4 x CHOEP + ISRT • alder < 60 år og IPI≥2: 6 x BV -CHP eller 6 x CHOEP • alder ≥ 60 år og IPI 0-1: 4 x BV-CHP + ISRT • alder ≥ 60 år og IPI≥2: 6 x BV-CHP **Stadium III-IV (inkl. alle stadier med bulk-sygdom)** • alder < 60 år og IPI 0-1: 6 x CHOEP • alder < 60 år og IPI≥2: 6 x BV-CHP eller 6 x CHOEP • alder ≥ 60 år: 6 x BV-CHP • ved lokaliseret PET-positiv restsygdom ved EOT anbefales vurdering på lymfom-MDT-konference mhp. at udføre biopsi/supplerende ISRT.
ALK-neg ALCL	**Stadium I (lokaliseret, non-bulk sygdom)** • alder < 60 år: 4 x CHOEP + ISRT • alder ≥ 60 år: 4 x BV-CHP + ISRT • anbefales interim PET/CT efter 3. serier, hvis ikke CR anbefales behandling, med 6 x kemo. • ISRT anbefales ved afkortet kemoterapi på 4 serier, men skal ske under hensyn til strålefelt/toksicitet. 6 serier kemoterapi kan vælges som alternativ. **Stadium II-IV (inkl. alle stadier med bulk-sygdom)** HDT-egnede • alder < 60 år: 6 x CHOEP + auto-HSCT • alder ≥ 60-65 (70) år: 6 x BV-CHP + auto-HSCT Ikke-HDT egnede • alder < 60 år: 6 x BV-CHP • alder ≥ 60 år: 6 x BV-CHP

Anbefaling 5: Brystimplantat-associeret ALCL (BIA-ALCL)

BIA-ALCL	• Der anbefales en multidisciplinær tilgang til diagnostik, stadieinddeling og behandlingsplan. • BIA-ALCL tilpasset TNM anbefales til stadie inddeling (se Bilag 6) • alle suspekte og verificerede tilfælde af BIA-ALCL skal indberettes som hændelser med medicinsk udstyr til Sundhedsstyrelsen **Stadium I** • kirurgisk fjernelse af implantatet, hele bindevævskapslen omkring implantatet og evt. associeret tumormasse. Mastektomi anbefales ikke. • hvis bilaterale implantater anbefales det, at man fjerner begge implantater • hvis mistanke om lymfeknudeinvolvering udføres biopsi/fjernelse. • ved radikalt opereret stadium IA-IB sygdom behøves ikke yderligere behandling. Ved restsygdom efter kirurgi anbefales ISRT. **Stadium II** • samme kirurgisk tilgang, som ovenfor. • ved TNM stadie IIA-IIB anbefales ISRT. **Stadium III-IV** • samme kirurgisk tilgang, som ovenfor. • behandles ellers som systemisk ALK- ALCL stadium II-IV (se ovenfor) • konsoliderende auto-HSCT efter kemoterapi kan overvejes.

Anbefaling 6: Hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL)

Induktion	• ICE eller IVAC anbefales (B) • Til skrøbelige patienter kan der anvendes fx dosis-reduceret ICE eller GEMOX (C). • CHOP er insufficient behandling af HSTCL
Konsolidering	• Konsoliderende allo-HSCT anbefales under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet, også hos patienter som har opnået partiel remission (PR) • Auto-HSCT har en plads hos patienter som opnår PR eller CR såfremt allo-HSCT ikke er muligt.

OBS ved responsevaluering	• Responsevaluering med PET–CT bør suppleres med en KM biopsi og, evt leverbiopsi,(specielt ved diffust øget FDG optag) pga mulighed for spredt (ikke fokal) infiltration, der kan være vanskelig at vurdere på PET/CT billeder (A). KM og perifert blod bør analyseres ved flow cytometri til evaluering af overfladeantigener, der er vanskelige at detektere ved rutine IHC. (fx CD52) (B).

Anbefaling 7: Ekstranodalt NK-T-celle lymfom (ENKTL)

Generelle anbefalinger ved ENKTL	• Anbefaler PET/CT og MR cerebrum (inkl. ansigtsskelet) ved baseline og som responsevaluering • EBER analyse på væv (ISH) ved baseline • Kvantitativ EBV DNA (perifert blod) ved baseline og under beh. (biomarkør for respons) • Antracyklin-frit, L-asparaginase holdigt kemoregime (alternativt crisantaspase ved antistoffer mod L-asparaginase). • CHOP anses som insufficient behandling af ENKTL • ISRT er obligat ved lokaliseret nasal sygdom, og må overvejes ved avanceret nasal sygdom og extranasal sygdom uafhængigt af stadie. • ISRT ≥ 50 GY • Konsoliderende auto- eller allo-HSCT må overvejes ved kemo-responderende, transplantations-egnede, høj-risiko patienter (HSCT type må bero på risikoprofil, respons, PS og donor tilgængelighed) **Nasal type, stadium I-II (fit):** • ISRT ≥ 50 GY + kemo (samtidig/indskudt/sekventiel – optimal timing er ikke klart defineret) • HSCT-egnet pt.: 6 x DDGP (mindre toxisk, ikke CNS penetration) eller 4 x mSMILE (bør foretrækkes ved høj risiko for CNS relaps) • Ikke HSCT-egnet pt.: AspMetDex (inkl. CNS penetration) eller P-GEMOX • Konsoliderende auto-HSCT må overvejes under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet. **Nasal type, stadium I-II (frail/ikke kandidat til kemo):** • ISRT ≥ 50 GY

Lokaliseret sygdom	**Nasal type, stadium III-IV og Extranasal type, stadium I-IV:** • HSCT-egnet: DDGP (mindre toxisk, ikke CNS penetration) eller mSMILE (bør foretrækkes ved høj risiko for CNS relaps) • Ikke HSCT-egnet: AspMetDex (inkl. CNS penetration) eller P-GEMOX (evt. i komb. med PD1-hæmmer) • Evt. ISRT ≥ 50 GY • Konsoliderende auto- eller allo-HSCT må overvejes ved kemo-responderende, transplantations-egnede, høj-risiko patienter (HSCT type må bero på risikoprofil, respons, PS og donor tilgængelighed).
	Hos skrøbelige patienter, der ikke anses for at være egnet til kemoterapi, kan anti-PD-1-antistofbehandling (pembrolizumab, nivolumab) overvejes (C). Da det er udenfor indikationen, må evt. anvendelse ske efter det 7. princip

Anbefaling 8: Enteropati-associeret T-celle lymfom (EATL) og Intestinalt lymfom – NOS (IL-NOS)

HDT-egnede patienter	**Stadium I-IV (fit, HSCT egnet):** • 1 x CHOP/CHOEP + 3 x IVE-HD-MTX + auto-HSCT eller • 6 x CHOEP eller BV-CHP + auto-HSCT
Ikke HDT-egnede patienter	**Stadium I-IV (frail, ikke HSCT egnet):** • 6 x CHOP/CHOP-like eller BV-CHP

Anbefaling 9: Type II refractory coeliac disease (Type II RCD)

Udredning	Ved fund af klonale intraepiteliale T-lymfocytter, bør kapselendoskopi og en PET-CT-scanning udføres for at udelukke EATL og ulcerativ jejunoileitis (A).
Opfølgning	For de patienter hvor der ikke er påvist EATL, bør regelmæssige kontroller med billeddiagnostik af tyndtarmen med 6-12 måneders intervaller overvejes. (B).

Anbefaling 10: Monomorft epiteliotropt intestinalt T-celle lymfom (MEITL)

Generel anbefaling	• CHOP anses som insufficient behandling af MEITL
Induktionsbehandling Transplantationsegnede ptt	• 4x ICEmed interim PET/CT efter 2 serier anbefales (B) • Alternativt kan ifosfamid-etoposid-cytarabin (IVAC) eller DHAP/DHAX overvejes (C)
Ikke- transplantationsegnede	• ICE, GDP eller Gemox i reducerede doser (C)

Anbefaling 11: Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (iTLPD-GI) og Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (iNKLPD-GI)

Generel anbefaling	Aggressiv tilgang med konventionel kombinations kemoterapi, bør kun anvendes i tilfælde af verificeret spredning og/eller histologisk transformation (B).
Observationel tilgang	Observationel tilgang anbefales, som fokuserer på at identificere evt., sygdomsprogression, og bør, ved peristerende symptomer/mistanke om progression, inkludere endoskopisk undersøgelse for tilstedeværelse af dybe erosioner (B)
ISRT (se også radioterapiafsnit – anbefaling #16)	ISRT kan iværksættes ved solitære symptomatiske læsioner (C).
Kirurgi	Mindre kirurgisk resektion kan overvejes i tilfælde af dyb tarmvægserosion (fx overfladisk slimhindeerosion uddybet af efterfølgende lokal infektion eller betændelse) med høj perforationsrisiko (C).

Anbefaling 12: Recidiverende/refraktært (R/R) PTCL-NOS, TFHL, HSTCL, MEITL, EATL, IL-NOS

r/r PTCL-NOS og TFHL	Alle patienter med R/R PTCL-NOS og TFHL bør inkluderes i kliniske forsøg hvis muligt. Målet er at bringe patienten i remission mhp

	konsolidering med allo-HCT, såfremt patienten er kandidat. Patienter med recidiv (ikke refraktær sygdom), der ikke har modtaget auto-HSCT i første linje kan dog overvejes konsolideret med auto-HSCT. Der findes ingen etableret standard for salvage behandling. Følgende recidiv-regimer kan overvejes anvendt: • ICE • DHAP • GDP • GEMOX Såfremt patienten ikke tåler nævnte kombinationsregimer, ikke er transplantationskandidat eller har oplevet et recidiv efter to linjer kan følgende modaliteter overvejes anvendt: • Bendamustin • Gemcitabin • Lenalidomid (primært ved TFHL) • 5-azacytidin (AZA) (primært ved TFHL med TET2 mutation). • Alemtuzumab (ved CD52 ekspression og primært ved leukæmisering og knoglemarvsinvolvering). • Brentuximab-vedotin (BV) ved CD30 ekspression (som monoterapi eller i kombination med bendamustin) • Cyclosporin • Duvelisib
r/r HSTCL og MEITL	ICE eller DHAP/DHAOx (B) Purinanaloger med eller uden alemtuzumab, ved CD52-positive tumorceller (påvist ved flowcytometri af KM eller perifert) (ikke EMA eller FDA godkendt].
r/r EATL og IL-NOS	• Overvej inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt • Overvej ICE, DHAP, IVAC-MTX (evt. Bendamustin, men kort respons varighed) • CR el. PR: Overvej HSCT (allo-HSCT foretrækkes, hvis ikke udført i 1. linje)

Anbefaling 13: R/R ALCL (ALK-pos og ALK-neg) og BIA-ALCL

ALK-pos ALCL	• Overvej inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt • BV-holdig behandling (evt. monoterapi) anbefales til patienter, som ikke har fået BV som del af første-linje behandling eller med relaps > 1 år efter endt BV-holdig første-linjebehandling. • kemoterapi med ICE, DHAP, GDP eller IVAC–MTX • ved kemo-refraktær sygdom anbefales at forsøge ALK inhibitorer. • konsoliderende auto-HSCT eller allo-HSCT anbefales under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet.
ALK-neg ALCL	• overvej inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt • BV-holdig behandling (evt. monoterapi) anbefales til patienter, som ikke har fået BV som del af første-linje behandling eller med relaps > 1 år efter endt BV-holdig første-linjebehandling. • ICE, DHAP, GDP eller IVAC–MTX (B) • konsoliderende auto-HSCT ved god PR/CR , hvis ikke anvendt i første-linje, ellers anbefales allo-HSCT anbefales under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet.
BIA-ALCL	• Sparsom erfaring og anekdotisk datagrundlag. Anbefales håndteret som R/R ALK-neg ALCL.

Anbefaling 14: R/R ENKTL

	• Inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt (efter 1. linje L-asparaginase holdigt regime). • PD1 hæmmer (ex. Pembrolizumab el. Nivolumab) +/- kemoterapi (gemcitabin og/eller L-asparaginase eller crisantaspase). Anvendelsen af PD1 hæmmere det er endnu ikke godkendt til indikationen. En evt. anvendlese må derfor ske efter det 7. princip i folketingets princippapir om prioritering for sygehuslægemidler (https://www.regioner.dk/media/4119/folketingets-7-principper-for-prioritering-af-sygehuslaegemidler.pdf) (se også "Grundlag") • Platin holdig kemoterapi (ex. GDP) • Auto- eller allo-HSCT (allo-HSCT foretrækkes, hvis ikke udført i 1. linje) • Isoleret relaps udenfor tidligere strålefelt kan genbehandles med radioterapi iht. de samme principper anvendt i 1.linje behandling.

Anbefaling 15: R/R iTLPD-GI og iNKLPD-GI

Anbefaling for både iTLPD-GI og iNKLPD-GI	Watch and wait anbefales (B). ISRT kan overvejes ved lokaliseret (ikke multifokal) sygdom med begyndende ulcerative tegn (C) Kirurgi bør kun overvejes ved tegn på dyb ulceration med risiko for perforation (sjældent forekommende) (C).

Anbefaling 16: Radioterapi

ENKTL	Stråleterapi gives i følgende situationer: • Nasal type, ved fragile patienter og "low-risk" patienter med tidlige stadier (I-II), uden kemoterapi (A) • Nasal type, patienter i god AT med tidlige stadier (I-II) i intermediate og høj risiko, konkurrent eller interponeret eller sekventielt i forhold til kemoterapi (A). Tidlig opstart af stråleterapi (indenfor 3 behandlingsserier) øger PFS hos patienter som ikke opnår komplet respons på kemoterapi. • Nasal type, fremskredne stadier (III-IV) efter kemoterapi, individuel vurdering (B). • Ekstranasal type, alle stadier (I-IV) efter kemoterapi, individuel vurdering (B). Target af stråleterapien: svarende til Involved Site Radiotherapy (ISRT) principper. Dosis: Der er behov for minimum 50 Gy/25 fr 50 Gy er tilstrækkelig til patienter, der opnår komplet respons efter kemoterapi. Til patienter, der har restsygdom, relaps eller progression efter kemoterapi, er dosis 50-60 Gy.
Nodal PTCL	Konsoliderende strålebehandling overvejes til alle patienter med stadium I-II sygdom, non bulk (IPI 0-1 ved PTCL-NOS og TFHL) (B) Target: svarende til ISRT principper Dosis: 30-40 Gy/15-20fr
BIA-ALCL	Stråleterapi anbefales ved stadium I OG residual sygdom efter kirurgi eller ved stadium II efter kirurgi. (A) Target: svarende til ISRT principper

	Dosis: 30 Gy/15 fr
iTLPD-GI og iNKLPD-GI	ISRT kan overvejes ved lokaliseret (ikke multifokal) sygdom med begyndende ulcerative tegn (C)

Anbefaling 17: Understøttende behandling (B-D)

Forbehandling	Ældre patienter (≥60 år) og yngre med stor tumorbyrde kan have gavn af forbehandling med prednisolon 100 mg p.o. dagligt i 5-7 dage (B)
G-CSF	Ved anvendelse af CHOEP gives G-CSF (depot) uanset alder. Til ældre (≥60 år) anbefales G-CSF (depot) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer (B).
Pneumocystis jirovecii profylakse	Ved anvendelse af CHOEP anbefales sulfotrim profylakse uanset alder. Til ældre (≥60 år) anbefales sulfotrim profylakse til alle (C).
Herpes profylakse	Ved anvendelse af CHOEP, samt en række mere intensive regimer anbefales valaciclovir profylakse uanset alder. Til ældre (≥60 år) anbefales valaciclovir profylakse uanset behandlingsregime (C).
Kalk og D-vitamin	Kalk og D-vitamin anbefales under prednisolon behandling (A)

Anbefaling 18: Responsevaluering og follow-up

Responsevaluering - Interim	En interim evaluering, om mulig med PET/CT, anbefales for at vurdere om der er tegn på behandlingssensitivitet (B).
Responsevaluering - EOT	PET/CT, anbefales ved EOT evt. suppleret med KM biopsi, hvis der var KM infiltration ved sygdomsdebut (B).
Follow-up	Follow-up bør omfatte sygehistorie og objektiv undersøgelse og kan gennemføres hver 3. måned i de første 2 år og hver 6. måned i yderligere 1 år (C). Patienter, der har gennemgået auto-HSCT følges med kvartalskontroller i 2 år og med halvårlige kontroller i yderligere 3 år (C). Patienter behandlet med allo-HSCT,følger de lokale retningslinjer for alloHSCT (A).

Follow-up – Billeddiagnostik	Hos patienter i CR ved EOT anbefales ikke rutinemæssig anvendelse af efterfølgende billeddiagnostik (fx PET/CT eller diagnostisk CT) (C).
Follow-up – EBV-DNA	EBV DNA monitorering anbefales for patienter med ENKTL (A) og kan anvendes on a 'case-by-case' basis hos andre PTCL patienter med cirkulerende EBV DNA ved diagnosetidspunktet (C).

2. Introduktion

Perifere T-celle og NK-celle lymfomer (PTCL) repræsenterer en heterogen gruppe af neoplasier, der stammer fra post-thymiske T- eller NK-celler, med varierende morfologi, fænotype og kliniske præsentationer. Den Internationale Konsensusklassifikation (ICC) og Verdenssundhedsorganisationens (WHO) klassifikation af lymfoide og hæmatopoietiske neoplasmer anerkender over 30 PTCL undertyper. Bilag 3 viser en oversigtstabel, hvor der sammenlignes inddelingen af PTCL undertyper fra WHO-4R klassifikationen (2017) (1) med ICC (2022) (2) og WHO-5 (2022) (3). Generelt har de fleste PTCL undertyper et ringere respons på behandling og en højere forekomst af tilbagefald efter behandling sammenlignet med aggressive B-celle lymfomer resulterende i en dårligere overlevelse. Denne kliniske retningslinje dækker PTCL med primær nodal og ekstranodal præsentation. Primære leukæmiske og primære kutane T-cellelymfomer er således ikke inkluderet i denne retningslinje.
PTCL udgør 5%-10% af alle non-Hodgkin lymfomer i vestlige lande og 15%-20% af alle lymfomer i Asien (4). Incidens og prævalens af visse undertyper kan variere geografisk afhængig af fx etnicitet, genetiske og miljømæssige faktorer (fx visse vira, såsom EBV og HTLV-1). Hos patienter med PTCL er kønsfordelingen cirka 1,5:1 (M/F ratio), og medianalderen ved diagnose er mellem 60-70 år. Køns- og aldersmønstre varierer afhængigt af undertype (5). Den mest almindelige PTCL undertype i Nordamerika og Europa er nodalt T-follikulær hjælper celle lymfom (nTFHL) (35-40%), efterfulgt af PTCL-NOS (26-27%), mens ekstranodalt NK- eller T-cellelymfom (ENKTCL) er hyppigere i Asien) (6). I Asien er PTCL-incidensen højere grundet endemisk EBV-associeret ENKTL, som udgør ca. 30% af alle PTCL tilfælde (1-3). EATL er tæt associeret med cøliaki og forekommer primært hos personer af nordeuropæisk oprindelse (hvor det udgør 9%-10% af PTCL-tilfældene i Nordeuropa versus 1%-2% i Asien), hvor der er en højere forekomst af HLA typer associeret med cøliaki (1-3). ALK-positiv ALCL har en bedre prognose end andre PTCL-enheder, inklusive ALK-negativ ALCL (4). Nyere studier antyder, at den prognostiske forskel mellem ALK-positive og ALK-negative ALCL til dels kan skyldes, at patienter med ALK-positiv sygdom generelt er yngre end andre PTCL-patienter (7). Hvad angår BIA-ALCL, er der indtil videre, på verdensplan, ikke indrapporteret nogen tilfælde hos patienter med en konfirmeret implantat-anamnese omfattende udelukkende implantater med glat overflade. Dette forhold indikerer, at implantater med makroteksturered overflade sandsynligvis udgør en kausal faktor for BIA-ALCL. Eftersom det kun en lille fraktion af patienter med teksturerede implantater der udvikler sygdommen, er det plausibelt, at andre faktorer (fx værtsrelaterede) kan være patogenetisk involveret (8). En øget prævalens af BRCA 1/2 mutationer hos kvinder med makroteksturerede implantater og BIA-ALCL er for nylig blevet rapporteret (9). Disse observationer kræver dog uafhængige konfirmatoriske fund før en bred genetisk screening af patienter med brystimplantater kan anbefales. Hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL) er en sjældent forekommende undertype knyttet til en særdeles dårlig prognose, som forekommer hyppigst hos yngre og midaldrende mænd, der på baggrund af autoimmun sygdom (fx inflammatorisk tarmsygdom) har været udsat for immunsuppressiv behandling (10, 11).

Formål

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

Patientgruppe

Alle voksne patienter med nydiagnosticeret eller refraktært/recidiverende PTCL, opstået de novo. Retningslinjen omfatter ikke primært kutane T-celle lymfomer og pædiatrisk PTCL, hvor der henvises til retningslinjer udarbejdet indenfor de pågældende specialer (hhv dermatologi og pædiatri).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet indenfor en biologisk og klinisk heterogen sygdomsgruppe bestående af en række sjældent forekommende undertyper, hvis kliniske håndtering kræver en høj grad af specialisering og multidisciplinaritet. Den primære målgruppe er er således klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen med speciel vægt på hospitalslæger fra forskellige specialer (primært hæmatologi, og derudover fx onkologi, patologi, radiologi og nuklear medicin).

3. Grundlag

Anbefaling 1: Diagnostik og klassifikationsgrundlag

Diagnostik ved sygdomsdebut	Diagnostik ved sygdomsdebut bør hvile på sygehistorie, det kliniske debutbillede, morfologisk vurdering med dertil knyttede relevante immunfænotypiske og molekylærgenetiske analyser, præterapeutisk billeddiagnostik og laboratoriefund (A)
Biopsi ved sygdomsdebut	Den diagnostiske biopsi bør, så vidt muligt, baseres på en excisionsbiopsi. (C) Hvis det ikke er muligt at gennemføre en excisionsbiopsi, bør der foretrækkes en billeddiagnostisk-vejledt (fx CT- eller UL) grovnålsbiopsi (B).
Biopsi ved relaps	Re-bioptering anbefales ved relaps eller progression (B)
Diagnostisk klassifikationsgrundlag	PTCL diagnosticeres iht kriterierne beskrevet i den 5. udgave af WHO-klassifikationen (WHO-5) og den Internationale Consensus Classification (ICC) (A)
Morfologisk vurdering	Den endelige PTCL diagnose bør stilles af hæmatopatolog eller revideres af hæmatopatolog før behandlingsstart (B)

Nodale PTCL består af en heterogen gruppe lymfomer, hvor det kan være vanskeligt og nogle gange umuligt at komme frem til en endelig diagnose på en nålebiopsi, hvorfor der skal tilstræbes lymfeknude ekstirpation. Finnålsaspiration er ikke egnet til lymfomdiagnostik. Nøjagtig klassifikation af PTCL er afgørende for korrekt klinisk håndtering, hvor der bemærkes at nogle PTCL undertyper repræsenterer et spektrum med overlappende morfologi, immunfænotype og fælles mutationslandskab mellem forskellige varianter (3). Differentialdiagnostiske (DD) overvejelser er omfattende og inkluderer reaktive tilstande, herunder primære immundefekter, Hodgkin lymfom og nogle B-celle lymfomer, hvorfor der bør tilstræbes at en hæmatopatolog udreder eller reviderer diagnosen.

Diagnosen baseres på tumorcellernes vækstmønster, cytomorfologi, immunfænotype (immunhistokemi og evt. flowcytometri), cellulær sammensætning af tumormikromiljø, og i relevante sammenhænge TCR klonalitetsanalyser, genmutationer og translokationer. Lymfomcellerne ledsages ofte af eosinofili, talrige histiocytære celler og plasmaceller. Under de specifikke subtyper beskrives særlige karakteristika.

Lymfomerne klassificeres efter ”cell of origin” og inddeles overordnet i lymfomer deriveret fra innate eller adaptive immunceller. Lymfomer med innate oprindelse stammer fra NK-celler, γδ -T-celler, αβ-NKT-celler og

mucosa associerede T-celler, og lymfomerne ses ofte i huden, tarmslimhinde, milt og andre ekstranodale sites. Fænotypisk er de ofte cytotoksiske og fremviser et aggressivt klinisk forløb. PTCL stammende fra det adaptive system udgår oftest fra lymfeknuder, er langt hyppigere forekommende og har TCR- αβ-fænotype. De inddeles i CD8+ cytotoksiske celler og CD4+ T-hjælper celler, som videre kan subkategoriseres i funktionelle subtyper som Th1, Th2, Th17, Treg og TFH celler med mere eller mindre velbeskrevet tilhørende PTCL.

Immunfænotypisk udtrykkes pan T-celle markører (CD2, CD3, CD5, CD7, CD43) i varierende grad. Lymfomerne kan være CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8-, og udtrykker TCR-αβ eller TCR-γδ jvf. subtype. Cytotoksiske markører (TIA1, perforin og granzym B) og TFH markører (PD1, CXCL13, ICOS, CD10, BCL6), CD30, CD56, og EBV-ISH bør være en del af standard panel ved mistanke om PTCL (6). Immunfænotypen kortlægges på formalinfikserede vævssnit, som også tillader vurdering af cytomorfologi, vækstmønster og mikromiljø. Flowcytometrisk undersøgelse kan bidrage med klonalitetsbestemmelse (TBCR1) og undersøger talrige markører på samme celle, men mangler information om overordnet arkitektur og klonalitet kan kun bestemmes på TCR-αβ-deriverede sCD3+ PTCL. Flowcytometrisk undersøgelse kan anvendes på blod, knoglemarv, cerebrospinalvæske, effusioner og friskt væv. Ved mindre infiltrater i knoglemarven er flowcytometri især velegnet til at skelne mellem reaktive og maligne infiltrater.

Bilag 4. viser algoritme med mulig tilgang til diagnostisk udredning af nodal PTCL baseret på morfologi og immunhistokemiske fund.

I mange tilfælde bidrager klonalitetsanalyser og NGS mutationsanalyser væsentlig til den diagnostiske udredning. Klonalitetsanalyser kan udføres med PCR (BIOMED-2 protokol (12) eller NGS (13) og er især anvendelige til at differentiere overfor reaktive tilstande. Falsk positive kloner i BIOMED-2 setup er ofte små i reaktive tilstande. NGS kan vise sig at være en mere sensitiv og specifik metode til klonalitetsbestemmelse (14).

De fleste PTCL har komplekse genomiske afvigelser, som overlapper mellem de forskellige typer. Kun ALK+ALCL og T-PLL har sygdomsdefinerende genetiske forandringer. Somatiske mutationer i bl.a. epigenetiske, TCR, JAK/STAT, immun respons, transkriptions faktorer og celle cyklus signaleringsveje er velbeskrevet og kan anvendes differentialdiagnostisk. Kombinationer af mutationer i DNMT3A, TET2, RHOA og IDH2 ses næsten kun i nTFHL. Især hotspot mutationer i RHOAG17V og IDHR172 er karakteristiske for nTFHL. SETD2 er karakteristisk for MEITL og HSTCL.

nTFHL

Er det hyppigste PTCL subtype (35-40%) og opstår oftest hos ældre (M>F), men kan ses i alle aldre, dog sjældent hos børn. Omfatter en gruppe lymfomer med overlappende morfologiske, immunfænotypiske samt genetiske karakteristiska: nodal TFH-angioimmunoblastisk type (nTFH-AI); nodal TFH-follikulær type (nTFH-F), nodal TFH-NOS (nTFH-NOS). Lymfomerne kendetegnes ved CD4 + TFH fænotype, som inkluderer minimum to af TFH markørerne (PD1, CXCL13, ICOS, CD10, BCL6). Lymfomcellerne er små-mellemstore og fremviser pan T-celle markører med varierende tab, især af CD7. CD21/CD23 viser ofte ekstrafollikulær proliferation af dendritiske netværk (FDN) omkransende hyperplastiske og forgrenede kar (HEV). Eosinofili,

plasmaceller og EBV+/-, CD30+/CD20+ immnunoblaster er karakteristisk. Plasmacellerne og immunoblasterne kan være klonale, opfattes som del af TFHL og kvalificerer diagnosen yderligere (15, 16). Immunoblasterne kan have Reed-Sternberg udseende. Subtyperne fremviser varierende morfologisk mønster jf. nedenstående tabel. nTFH-AI er prototypen og diagnosen kan, når alle kriterier er opfyldte, stilles på en grovnålsbiopsi. nTFH-F eller nTFH-NOS bør kun diagnosticeres på eksstirperet lymfeknude. Kan eksakt subtype ikke afgøres, kan man angive nTFHL. Ved relaps kan den morfologiske subtype skifte. I disse tilfælde kan man beskrive at det det drejer sig om lymfom med morfologiske forandringer, som er velforenelig med det oprindelige nTFHL.

Tabel 1:Morfologiske mønstre af de forskellige TFHL subtyper.

	TFH-F	TFH-AI	TFH-NOS
Ekspanderet FDN	-	+	-
HEV hyperplasi	-	+	beskedent
Perifollikulært vækst	-	+	-
Intrafollikulær vækst	+	-	-
Diffus monomorf infiltrat	-	tumorcellerig variant	+
Pleomorft tumormikromiljø	-	+	mindre grad

Fælles for subtyperne er hyppige mutationer i TET2, DNMT3A, RHOA, hvor IDH2, CD28, PLCG1, VAV1 mutationer er overvejende beskrevet i nTFH-AI. TET2 og DNMT3A mutationer forekommer tidligt i patogenesen i en hæmatopoietisk stamcelle (klonal hæmatopoiese), hvorfor reaktive B-celler, plasmaceller og CD8+ T-celler også kan bære mutationerne og give ophav til klonale proliferationer. Således kan VAF for TET2 og DNMT3A være højere end de efterfølgende, PTCL udløsende mutationer. Mutationer i bl.a. RHOA og IDH2, især hotspot mutationer i RHOAG17V og IDHR172 ses i hhv. >60% og ~30% i nTFH-AI. IDH2 mutationer er associeret med ”clear celle” morfologi.
Klonalitetsanalyser og NGS mutationsanalyser kan bidrage væsentligt i den diagnostiske udredning og ved remissionsvurdering. Prognosen er oftest dårlig med 3 års OS på 50%.

PTCL-NOS
Er en heterogen gruppe af nodale og ekstranodale PTCL, som ikke passer i andre PTCL kategorier og som udviser et bredt morfologisk spektrum. Udgør optil 27% af PTCL, hyppigst hos ældre mænd. Oftest er lymfomcellerne mellemstore og store, pleomorfe med mange mitoser. CD5 og CD7 er hyppigt negative og de fleste lymfomer er CD4+, men CD8+ eller CD4-/CD8- er velbeskrevet. TCR- αβ oftest positiv, mens TCR- γδ eller TCR-null fænotype ses sjældent. Optil 35% fremviser cytotoksiske markører og CD30 er svag til moderat positiv i varierende antal tumorceller i >25% af cases (DD ALCL). Én TFH markør kan ses (DD nTFHL) og få EBV+ celler er også tilladt (DD EBV+ nodal TNKL). Polymorf baggrund med bl.a. eosinofili og ansamlinger af histiocytære celler ses ofte (især udtalt ved Lennarts variant). Genekspressions studier har påvist TBX21 (Th1) og GATA3 (Th2) molekylære subtyper, som for nuværende ikke har behandlingsmæssige konsekvenser. Subtyperne kan påvises immunhistokemisk med TBX21, CXCR3, GATA3, CCR4 (17). TET2 og DNMT3A mutationer er velbeskrevet i PTCL, NOS og repræsenterer formentlig klonal hæmatopoiese (18). GATA3 subtype fremviser ofte mutationer/deletioner i TP53, CDKNA2A/B eller RB1 og er kendetegnet ved høj MYC

ekspression, høj ki67. I TBX21 subtypen ses ofte TET2 og DNMT3A mutationer. Prognosen er generelt meget dårlig med 5 års OS på 32%.

Systemisk ALCL og BIA-ALCL

ALK-pos ALCL
Er defineret ved translokation af ALK til fusionspartner, oftest NPM1 (84%), resulterende i ALK1 ekspression, som kan påvises immunhistokemisk. Udgør 16% af PTCL, hyppigst hos børn med M:F ratio på 3:1. Involverer lymfeknuder (90%) og ses ofte tillige ekstranodalt (60%). Morfologisk ses anaplastiske tumorceller, ofte med hesteskolignende kerner og tydelige eosinofile nukleoler med rigeligt cytoplasma (hallmark celler). Tumorcellerne infiltrer diffust eller lokalt parakortikalt/sinusoidalt/follikulært. Immunfænotypisk påvises kraftig og ensartet ekspression af CD30 i både cellemembran og golgi området i cytoplasma. Endvidere ses CD2+, CD4+, EMA, samt cytotokiske markører, mens CD3 (>75% af cases) EBV og CD45 oftest er negative, og der er TCR-null fænotype. God prognose med 5 års OS på ~80% (19).

ALK-neg ALCL
Ses hos voksne (median alder 54 år) med M:F ratio på 1.6:1 og udgør ca. 8% af PTCL. Lymfeknuder og ekstranodale sites er ligeligt afficeret, og i 26% findes multiple ekstranodal sites. Vækstmønster, cytomorfologi og immunfænotype ligner ALK+ALCL, dog er pan T-celle markører og MUM1 oftere positive. CD30 skal være kraftig og ensartet positiv. EBV-ISH er negativ. I 20-30% kan *DUSP22* rearrangement detekteres med FISH. Denne variant udtrykker LEF1 immunhistokemisk (20). JAK1 og STAT3 er muterede i ~30%. 5 års OS er ~50%.

BIA-ALCL
Ses i relation til brystimplantater med tekstureret overflade (21) som effusion omgivet af en fibrøs kapsel og sjældnere med invasiv vækst i kapsel eller omkringliggende væv. Findes næsten udelukkende hos kvinder (medianalder 50 år) hos mellem 1:3000-1:30.000 med brystimplantater og opstår typisk 10 år efter implantering. Risikoen er angivet øget ved germline BRCA1/2 og TP53 mutationer. Hos 5% er BIA-ALCL bilateral.

Udredning: De fleste patienter har effusion og ultralydsvejledt aspiration med undersøgelse af cytologi (cytospin), histologi (koagel) med immunhistokemi og evt. flow kan indikere eller bekræfte diagnosen. Herefter bør implantatet og bindevævskapslen fjernes *en bloc.* Bindevævskapslen bør være intakt.

Makroskopisk vurdering: Evt. resterende seromvæske skal altid undersøges, da lymfomet hos optil 12% udelukkende findes i effusionen (22). Kirurgisk orientering af operationspræparatet med lang sutur superiort og kort sutur lateralt faciliterer makroskopisk vurdering. Præparatet åbnes med et krydssnit på posteriore flade og fikseres fladt opspændt med nåle i formalin natten over. Flydende væv og fibrinansamlinger bør undersøges mikroskopisk. Implantatet fjernes og beskrives (fx ruptur). Den eksterne flade af kapslen tuschmarkeres sv.t. superior, inferior, anterior, posterior, medialt og lateralt (optil 6 farver). Ved makroskopisk synligt ujævne og tumordannende områder udtages rigeligt med snit herfra. I tilfælde uden makroskopisk synlige forandringer tages 2 snit fra hvert tuschmarkerede område, i alt 12 snit., Snit indstøbes på kant (22, 23).

Mikroskopisk vurdering: Histologisk ses ofte anaplastiske tumorceller på ind siden af kapslen beliggende i fibrinøst og nekrotisk materiale. Immunfænotypen ligner ALK-ALCL, hvor EBV-ISH og ALK1 altid er negative. CD30 er kraftigt og ensartet positiv. Dybdevækst angives som T1=tumorceller i effusion alene eller på luminale side; T2=superficiel infiltration på luminale side; T3=sheets eller aggregater af tumorceller vokser ned igennem kapslen; T4= Tumorcellerne vokser ud igennem kapslen og ind i fx brystvæv eller bløddelsvæv. For BIA-specifik TNM klassifikation og stadieinddeling se Bilag 5 (i sektionen "Bilag").

5 års OS er tæt på 100% hos patienter med tumorceller i effusionen alene. Hos patienter med invasiv vækst er 5 års OS på 84% og ved lymfeknudemetastaser 75%.

HSTCL

Er sjældent forekommende (1-2% af PTCL) og ses i lever, milt og knoglemarv med sjælden involvering af lymfeknuder (10-20%). I ca. 20% af tilfældene er HSTCL associeret med immunsupression og automimmun sygdom. Iso(7q) findes i >80% og STAT5B er muteret i 30-40% mens SETD2 mutation ses i 25%. SETD2 påvises, udover i MEITL, relativt sjældent i andre PTCL. HSTCL ses hos midaldrende og ældre med overvægt af mænd. Milten vejer oftest >1000 g og der er diffus infiltration i sinusoiderne i den røde pulpa. Sinusoidalt vækstmønster ses også i lever og knoglemarv. Tumorcellerne er atypiske, små og mellemstore uden nukleoler og kan ligne lymfoblaster i nogle tilfælde. De kan være TCR- γδ (70-80%) eller TCR-αβ(15-20%) og er altid cytotoksiske (TIA1>Granzym B) med ekspression af CD2, CD3, CD7, CD56 (70%) og sjældent CD8 (10-20%). CD4, EBV-ISH og CD30 er negative. Prognosen er svært dårlig med median overlevelse <2 år.

ENKTL

Forekommer sjældent i vestlige lande (6-10% af PTCL) og er langt hyppigere i Asien (28%). Er associeret med EBV infektion og ses hos 35-60 årige, oftest mænd. Inddeles i nasal (80%, næse, naso-oropharynx) og non-nasal (20%, hud, gastrointestinal etc) subtyper. Histologisk ses et bredt morfologisk spektrum varierende fra små til anaplastiske celler, ofte med angio-centricitæt/destruktion og udtalt nekrose. EBV-ISH er positiv i majoriteten af tumorcellerne og de stammer enten fra T-celler eller NK-celler baseret på ekspression af sCD3, CD56, TCR proteiner og klonalitetsanalyser af TCR, hvor distinktionen ikke har prognostisk betydning. Tumorcellerne udtrykker cytotoksiske markører og CD2, CD56, cyCD3, CD5 er oftest positive, mens sCD3, CD4, CD8, CD16 og CD57 er negative. T-celle deriverede cases er CD5, CD8 og TCR receptor positive. Ca. 50% af alle cases udtrykker CD30. Prognosen afhænger af sygdomsstadium og 5 års OS er >70% i de tidlige stadier.

Enteropati-assoscierede og Intestinale T-celle lymfomer

EATL og MEITL er de hyppigst intestinale T/NK lymfomer og diagnosen stilles oftest på operationspræparat som fjernes pga. obstruktion eller perforation. De har karakteristisk morfologi og immunfænotype, hvorimod intestinal T-celle lymfom omfatter flere sjældne varianter, som ikke passer ind i andre kategorier.

EATL findes hos 90% af i jejunum og er multifokal i optil 54% af tilfælde. Optil 1/3 opstår hos patienter med RCD-II, som kendetegnes ved >12 måneders behandlingsrefraktær cøliaki og som opfattes som EATL in situ. Normale intraepiteliale lymfocytter (IEL) udtrykker sCD3, CD8 med TCR- αβ og er ikke TCR klonale. I RCD-II er IEL cCD3, CD4-/CD8- med cytotoksiske markører og er oftest klonale ved TCR. Immunhistokemisk påvisning

af >50% CD8- af samlet CD3+ T-celle population eller >20% abnorme T-celler flowcytometrisk er diagnostisk for RCD-II. CD30+ opfattes som transformation til EATL. EATL fremviser pleomorfe CD3+, CD7+, CD4-, CD8- tumorceller. I tilfælde med anaplastisk udseende er CD30 og EMA ofte positive. RCD-II og EATL deler mange af de samme mutationer jf. nedenstående tabel.
I modsætning til EATL er tumorcellerne i MEITL små-mellemstore og monomorf med ekspression af CD8 og CD56. 20% har co-ekspression af CD20. Tillige ses mutationer i SET2D og STAT5, som ikke ses i EATL.
Det gastrointestinale indolente T-celle lymfom (iTL-GI) er opgraderet fra lymfoproliferativ sygdom i WHO5, mens ICC stadig betegner denne tilstand som "lymphoproliferativ disorder" (iTLPD-GI). da dissemination og betydelig sygdomsfølelse kan forekommel modsætning har NK-LPD-GI et klinisk benignt forløb, men er kendetegnet af JAK3 mutation.

Diagnose	**RCD-II**	**EATL**	**MEITL**	**ITCL, NOS**	**iTL-GI**	**NK-LPD-GI**
Incidens	~1% hos patienter med cøliaki	3%	<2%	sjælden	sjælden	sjælden
Baggrund	Kendt behandlings refraktær cøliaki	Kendt cøliaki eller RCD-II. Kan opstå de novo	De novo	De novo	Abdominalia eller tilfældigt fund ved endoskopi	Abdominalia eller tilfældigt fund ved endoskopi
Præsentation	Ulcerativ jejunitis	Tumor i jenunum	Tumor i jejunum	Tumor i colon	Colon-rectum	Esofagus ventrikel
Morfologi	Villøs atrofi med øget antal intraepitaliale lymfocytter	Pleomorfe mellemstore og store celler med nekrose og inflammation	Små og mellemstore, homogene lymfocytter	Pleomorfe mellem og store lymfomcelle r	Små lymfocytter	Mellemstore lymfocytter med rigeligt granuleret cytoplasma
Fænotype	cCD3+ CD4– CD8– CD30– CD56– CM+ (cytotoksiske)	cCD3+ CD4– CD8– CD30+/- CD56– CM+	cCD3+ CD4– CD8+ CD30– CD56+ CM+	cCD3+ CD4+/– CD8–/+ CD30–/+ CD56–/+ CM var	cCD3+ CD4+/– CD8–/+ CD30– CD56– CM var	cCD3+ CD4– CD8– CD30– CD56+ CM+
TCR	silent	silent	TCR- γδ	silent	TCR- αβ	negativ
Hyppige mutationer	JAK1 STAT3 TET2 TNFAIP3 KMT2D	Samme som RCD-II	SETD2 STAT5B JAK3 GNAI2 TP53 MYC	JAK1 JAK3 SETD2 STAT5B TET2	STAT JAK2 Mutationer i JAK/STAT signaleringsvej	JAK3

Klinisk forløb	30-50% transformerer til EATL indenfor 5 år	Aggressiv Median overlevelse <10 måneder	Aggressiv Median overlevelse 7 måneder	Aggressiv Median overlevelse 35 måneder	Indolent, kronisk persisterende, relaps kan forekomme	Spontan regression, relaps kan forekomme

Anbefaling 2: Udredning, Stadieinddeling, Risikostratificering

Udredning	Alle nydiagnosticerede PTCL patienter drøftes på en multidisciplinær team konference (MDT) (A)
Billeddiagnostik	PET–CT (A)
Knoglemarvsundersøgelse	Alle PTCL patienter skal have taget en KM biopsi (A)
Laboratorie analyser	Specifikke laboratorie analyser anbefales ved PTCL undertyper (henvises til de enkelte afsnit). EBV-DNA anbefales undersøgt hos alle ENKTL patienter. (A)
Prognostiske indices	Det Internationale Prognostiske Index (IPI) anbefales anvendt som prognostisk værktøj ved nodal PTCL (A) Ved ENKTL anvendes PINK-E (alder >60 år, klinisk stadie III-IV, extranasal involvering, EBV DNA i blodet) (A) ”Bulk” sygdom er i nærværende PTCL retningslinje defineret som en læsion på ≥7cm i max tværmål
Ikke PTCL-specifikke undersøgelser (gælder også ved andre lymfomundertyper)	
Supplerende undersøgelser	MUGA eller Ekkokardiografi: bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardio-toksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter ≥65 år MR-scanning: MR bør også overvejes ved andre PTCL undertyper med involvering af CNS nære områder. Ved ENKTL med kranio-facial lokalisering bør billeddiagnostikken suppleres med MR scanning af ansigtsskelet, cerebrum og neuroaksen (se ENKTL-specifik anbefaling). Lumbalpunktur: Ved involvering af testis/nyrer eller af CNS nære områder bør lumbalpunktur overvejes. Cerebrospinalvæsken (Csv) undersøges med almindelig biokemi (glukose og protein) og for pleocytose (celletælling), samt cytologisk mikroskopi og flowcytometri. Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter med ENKTL (se ENKTL-specifik anbefaling) og alle de PTCL patienter, hvor der er klinisk

	mistanke om CNS-sygdom. For PTCL ptt med udtalt EBV viræmi i blodet, bør EBV-DNA måling i Csv overvejes.
Nedfrysning af sæd og kryopræservering af ovarievæv:	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT er der stor risiko for varig infertilitet. Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P, henvises til evt. kryopræservering af ovarievæv. Der henvises til retningslinje på hematology.dk

Multidisciplinær tilgang

Adgang til en multidisciplinær team (MDT)-konference anbefales. Teamet bør omfatte hæmato-onkolog, hæmatopatolog, billeddiagnostiker, radioterapeut og evt. transplantationslæge. MDT-evaluering bør finde sted ved diagnosetidspunktet mhp en vurdering af sygdomsudbredelse, overordnet risikoprofil samt fastlæggelse af en behandlingsplan, inkl. evt planlægning af HSCT. I det videre forløb kan MDT-konferencen finde sted, om nødvendigt, ved interim- og slutevalueringstidspunktet.

Præ-terapeutiske laboratorieanalyser

Disse inkluderer hæmatologiske kvantiteter, biokemi f.eks. LDH, urat, nyre- og levertal, serum immunoglobuliner og screening for HIV, hepatitis B, hepatitis C og EBV og, ved mistanke om KM-infiltration og evt leukæmisering, da flowcytometri af det perifere blod.

Billeddiagnostik og knoglemarvsevaluering

PET–CT er den foretrukne billeddiagnostiske modalitet før behandlingsstart, ved første restaging og ved den post-terapeutiske slutevaluering. Hvis PET–CT ikke er tilgængelig, kan diagnostisk CT af hals, thorax, abdomen og bækken anvendes, velvidende, at PTCL ofte præsenterer sig med extranodale læsioner, som kan være vanskelige at detektere på CT. Selvom PET–CT er velegnet til at opdage evt. restlæsioner ved slutevaluering, er FDG-avide læsioner ikke altid udtryk for aktiv lymfomsygdom. Derfor en bioptisk konfirmation anbefalet. Nodale PTCL'er er stort set altid FDG-avide på PET–CT. MR scanning er nyttig specielt ved ENKTL mhp en præcis evaluering af anatomiske områder såsom ansigtsskelet, CNS og neuroaksen m.m. og, hvis relevant, til planlægning af strålebehandling. Nogle studier har rapporteret lavere følsomhed af PET–CT i at identificere KM-sygdom i PTCL sammenlignet med Hodgkin-lymfom og diffust stor B-celle-lymfom (DLBCL). KM-aspirat og biopsi bør derfor inkluderes blandt de indledende staging procedurer. KM-involvering er retrospektivt rapporteret i ca 36% af alle nodale PTCL'er. KM kan også hjælpe med at afsløre evt. associerede myeloide lidelser givet hyppigheden af underliggende klonal hæmatopoiese, især i TFHL.

Klinisk progression eller recidiv af systemisk PTCL er ikke typisk forbundet med histologisk transformation. Man skal dog være opmærksom på, at tegn på mulig sygdomsprogression/-recidiv kan, i nogle tilfælde, repræsentere andre tilstande. Disse kan være maligne, fx EBV-associeret DLBCL (typisk ved TFH af AITL type), myeloid malignitet, fx MDS/AML (typisk ved TFH med klassiske mutationer i epigenetisk regulatoriske gener), eller reaktive tilstande som fx granulomatøse reaktioner (sarkoidose, infektioner). Rebiopsi, er derfor værdifuld for at opnå en hurtig differentialdiagnostisk afklaring.

Prognostiske indices

Den Internationale Prognostiske Indeks (IPI) for aggressive lymfomer har vist sig at være en effektiv prognostisk faktor for nodale PTCL'er. Andre prognostiske indekser, der er mere specifikke for PTCL-NOS, er blevet foreslået, men har ikke vist sig at være overlegen i forhold til den bredt anvendte IPI. For klinisk praksis er IPI derfor stadig det foretrukne prognostiske værktøj. Den kliniske opførsel af ENKTL adskiller sig ganske meget fra andre aggressive lymfomer, idet det præsenterer sig med sygdom i tidlige stadier og primært er lokaliseret i næse- eller paranasale områder og øvre luftveje. Udviklingen af en unik prognostisk model for ENKTL har derfor været essentiel. Risikostratificering i ENKTL kan baseres på positronemissionstomografi (PET)–computertomografi (CT) og niveauet af cirkulerende EBV DNA. Sidstnævnte bør vurderes ved diagnose, interimstadieinddeling og slutbehandling (EOT). Prognostisk Indeks for NK-celle-lymfom (PINK; herunder de ugunstige parametre for alder >60 år, stadium III eller IV sygdom, fjern lymfeknudeinvolvering og extranasal involvering) og dets variant PINK-EBV (inklusive et ekstra negativt scoringsparameter af påviselig EBV DNA ved præsentation) anvendes vidt til at forudsige udfald i ENKTL (24). Studier har også vist en ugunstig prognose hos patienter med langsom clearance af EBV DNA fra perifert blod efter interimvurdering eller ved EOT(25).

Anbefaling 3: PTCL-NOS og TFHL (angioimmunoblastisk, follikulær og not-otherwise specified typer)

Kliniske protokoller	Alle patienter med PTCL-NOS og TFHL bør, om mulig, inkluderes i kliniske forsøg.
Lokaliseret sygdom (st I-II non-bulk)	**Stadium I (non-bulk):** • < 60 år: 4 x CHOEP + ISRT (B) • ≥ 60 år: 4 x CHOP + ISRT (B) **Stadium II (non-bulk):** • < 60 år og IPI: 0-1: 4 x CHOEP + ISRT (B) • ≥ 60 år og IPI: 0-1: 4 x CHOP + ISRT (B) • anbefales interim PET/CT efter 3. serier, hvis PR anbefales behandling, med 6 x kemoterapi • ISRT anbefales ved afkortet kemoterapi på 4 serier, men skal ske under hensyn til strålefelt/toksicitet. 6 serier kemoterapi kan vælges som alternativ.
Højrisiko lokaliseret sygdom eller dissemineret sygdom	**Stadium I-II bulk og/eller ≥ IPI 2; Stadium III-IV:** • < 60 år: 6 x CHOEP + auto-HSCT (B) • 60-65 (70*) år: 6 x CHOP + auto-HSCT (B) • > 65 (70*) år: 6 x CHOP [*Patienter i aldersgruppen 66-70 år vurderes på individuel basis i forhold til evt. auto-HSCT]

Litteratur og evidensgennemgang

Ny-diagnosticeret PTCL-NOS og TFHL

PTCL-NOS og (nodal) TFHL udgør til sammen hovedparten af de perifere T-celle lymfomer. Angioimmunoblastisk T-celle lymfom (AITL) er i WHO-HAEM5 klassifikationen en undertype af nodal TFHL, s.k. ”Nodal TFHL, angioimmunoblastic type” sammen med ”Nodal TFHL, follicular type” og ”Nodal TFHL, NOS”.

Alle patienter med ny-diagnosticeret PTCL-NOS og TFHL bør, hvis muligt, inkluderes i kliniske forsøg. Trods inferiore resultater sammenlignet med storcellede B-celle lymfomer forbliver CHOP-baseret kemoterapi fortsat standarden ved behandling af PTCL-NOS og TFHL. Hidtil har forsøg på at erstatte CHOP- eller CHOP-baserede behandlinger med andre regimer endnu ikke udmøntet sig i bedre resultater. I PTCL-NOS gruppen er TP53 mutation (26), CDKN2A deletion (27), PTCL-GATA3 subtype (17) og PTCL-TBX21 subtype m. DNMT3A mutation (28) associeret med særlig inferior prognose / høj relaps risiko efter CHOP / anthracyklinholdig behandling.

Tillæg af etoposid til CHOP ved PTCL NOS og TFHL

I en retrospektiv gennemgang af 289 patienter (29), med blandede PTCL-subtyper, behandlet i protokoller under German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL), fandtes ingen signifikant effekt af tillæg af etoposid hvad OS angår, men forbedret, om end ikke statistisk signifikant forbedret 3-års EFS for yngre patienter med PTCL-NOS og AITL. I NLG-T-01-studiet (30) modtog 160 patienter med PTCL (hvoraf 58 % havde PTCL-NOS eller AITL; ALK+ ALCL var ekskluderet) CHOEP-14 x 6 efterfulgt af auto-HSCT til de patienter, der opnåede PR/CR. 5-årig og PFS var hhv. 51 % og 44 %. Et hollandsk populationsbaseret kohortestudie fra Holland (31) undersøgte effekten af CHOEP og af konsoliderende auto-HSCT hos 1427 patienter med stadium 2-4 PTCL i alderen 18-64 år. Undersøgelsen sammenlignede en kohorte fra ‘før-etoposid- og auto-HSCT-æraen’ (1989-2009) med en fra ‘etoposid- og auto-HSCT-æraen’ (2009-2018). OS forbedredes ved anvendelse af CHOEP fremfor CHOP, men efter justering for alder, PTCL subtype, IPI og fravær af stamcelle transplantation, fandtes risikoen for lymfom-relateret død ikke signifikant nedsat. Gennemgang af patienter behandlet i DSHNHL-protokollerne viste, at hverken CHOP-14 eller øgning til 8 serier var signifikant bedre end CHOP-21 x 6 hvad OS og EFS angår (29).

Autolog konsolidering

Flertallet af studier, prospektive og retrospektive studier, der har undersøgt konsoliderende auto-HSCT i første linje, har vist forbedrede resultater ved auto-HSCT konsolidering af egnede patienter (30-34). Endvidere er konsolidering med allo-HCT versus auto-HSCT blevet undersøgt i et randomiseret fase 3 studie (29) . Efter median opfølgning på 42 mdr var der en ikke-signifikant forskel i 3-års overlevelse på henholdsvis 58% (allo-HCT) og 70% (auto-HSCT). Auto-HSCT konsoliderede patienter havde højere relaps rater (36% versus 0%) og allo-HCT konsoliderede patienter udviste højere rater af transplantations-relateret mortalitet (31% versus 0%). Et aktivt randomiseret studie, TRANSCRIPT (NCT05444712), sammenligner auto-HSCT konsolidering med observation til PTCL, der har opnået CR efter første-linje kemoterapi. Resultater af dette studie afventes.

Stadium I-II (lokaliseret, non-bulk sygdom)

Nylige publicerede data taler for, at patienter med lav-risiko, lokaliseret sygdom opnår samme resultat uanset om de modtager 6(-8) serier eller blot 3-4 serier efterfulgt af konsoliderende involved-site stråleterapi (ISRT).

Et studie rapporterede data på 239 patienter med stadium I-II PTCL i danske (LYFO) og svenske (SLR) lymfomregistre, som enten blev behandlet med enten 6-8 serier eller 3-4 serier CHOP-lignende kemoterapi +/- stråleterapi. OS var 77 % hos lavrisiko-patienter (yngre, uden B-symptomer) uden at valg af modalitet (fuld vs. afkortet behandling) påvirkede dette (35).
I et studie med datatræk fra SEER-databasen modtog 27,6 % af 844 PTCL-NOS-patienter med lavt sygdomsstadium og 6,8 % af 1924 patienter med avanceret sygdom stråleterapi. Stråleterapi medførte signifikant forbedret OS (5-års OS 58,5 % vs 35,1%) og sygdomsspecifik overlevelse (5-års DSS 66,3 % vs 44,0%) ved lavt sygdomsstadium, men ikke ved avanceret sygdom (36).
Et studie identificerede 576 patienter i det hollandske kræftregister med stadium I(E) ALCL, AITL og PTCL NOS. 5-års OS var signifikant bedre hos patienter behandlet med kemo- og stråleterapi (72 %) sammenlignet med patienter behandlet med enten kemoterapi eller stråleterapi (hhv 55 % og 55 %) (37).

Anbefaling 4: Systemisk ALCL (ALK-pos og ALK-neg)

ALK-pos ALCL	**Stadium I (lokaliseret, non-bulk sygdom)** • alder < 60 år: 4 x CHOEP + ISRT • alder ≥ 60 år: 4 x BV-CHP + ISRT • anbefales interim PET/CT efter 3. serier, hvis ikke CR anbefales behandling, med 6 x kemoterapi. • ISRT anbefales ved afkortet kemoterapi på 4 serier, men skal ske under hensyn til strålefelt/toksicitet. 6 serier kemoterapi kan vælges som alternativ. **Stadium II (non-bulk sygdom)** • alder < 60 år og IPI 0-1: 4 x CHOEP + ISRT • alder < 60 år og IPI≥2: 6 x BV + CHP eller 6 x CHOEP • alder ≥ 60 år og IPI 0-1: 4 x BV-CHP + ISRT • alder ≥ 60 år og IPI≥2: 6 x BV + CHP **Stadium III-IV (inkl. alle stadier med bulk-sygdom)** • alder < 60 år og IPI 0-1: 6 x CHOEP • alder < 60 år og IPI≥2: 6 x BV + CHP eller 6 x CHOEP • alder ≥ 60 år og IPI 0-1: 6 x BV-CHP • alder ≥ 60 år og IPI≥2: 6 x BV + CHP • ved lokaliseret PET-positiv restsygdom ved EOT anbefales vurdering på lymfom-MDT-konference mhp. at udføre biopsi/supplerende ISRT.
ALK-neg ALCL	**Stadium I (lokaliseret, non-bulk sygdom)** • alder < 60 år: 4 x CHOEP + ISRT

	• alder ≥ 60 år: 4 x BV-CHP + ISRT • anbefales interim PET/CT efter 3. serier, hvis ikke CR anbefales behandling, med 6 x kemo. • ISRT anbefales ved afkortet kemoterapi på 4 serier, men skal ske under hensyn til strålefelt/toksicitet. 6 serier kemoterapi kan vælges som alternativ. **Stadium II-IV (inkl. alle stadier med bulk-sygdom)** HDT-egnede • alder < 60 år: 6 x CHOEP + auto-HSCT • alder ≥ 60-65 (-70) år: 6 x BV + CHP + auto-HSCT Ikke-HDT egnede • alder < 60 år: 6 x BV-CHP • alder ≥ 60 år: 6 x BV-CHP

Litteratur og evidensgennemgang

Nydiagnosticeret stadium I-II (lokaliseret, non-bulk sygdom)
Hovedparten af patienter med systemisk ALK+ og ALK- ALCL har nodal sygdom, men ekstra-nodal involvering af fx knogler, bløddele eller hud forekommer. Oftest er sygdommen udbredt, hvorimod stadium I sygdom er sjældent. Retrospektive studier af ALK-positiv og ALK-negativ ALCL i stadium I-II rapporterer om gode resultater efter forkortede kemoterapiforløb (3-4 serier) og konsoliderende ISRT (35, 38). Derfor bør afkortede kemoterapi-regimer på 4 serier overvejes ved ALK-positiv og ALK-negativ ALCL i stadium I, med lav IPI og uden bulk-sygdom. Enkelte patienter med stadium II og lav-risiko sygdom kan også overvejes behandlet med 4 serier. Som udgangspunkt anbefales konsoliderende ISRT (30-40 Gy), uanset PET/CT respons efter 4 serier, men dette skal ske under hensyn til strålefelt/toksicitet og 6 serier kemoterapi kan vælges som alternativ (35, 37, 38). Med baggrund i Medicinerrådets anbefaling for BV-CHP (39) anbefales 4 x CHOEP + konsoliderende ISRT til patienter < 60 og IPI 0-1 med ALK-positiv ALCL stadium I-II og ved alder ≥ 60 år eller IPI≥2 anbefales 4-6 x BV-CHP +/- konsoliderende ISRT (se Anbefaling 4). Tilsvarende gælder for ALK-negativ ALCL stadium I, men ved ALK-negativ ALCL stadium II anbefales 6 serier kemoterapi.

Ny-diagnosticeret st. II-IV (høj-risiko, inkl. alle stadier med bulk-sygdom)
Det mulitinationale randomiserede fase 3 studie, ECHELON-2, viste en signifikant forbedring i både PFS og OS til fordel for BV-CHP sammenlignet med CHOP hos patienter med ny-diagnosticeret CD30-positive PTCL (40). Størstedelen (ca. 70%) af patienterne i studiet havde ALCL og især dem med ALK-positiv sygdom behandlet med BV-CHP havde en favorable prognose (40). Helt den samme gevinst var ikke tydelig ved de øvrige PTCL-subtyper. Ved en median opfølgningstid på 47 måneder var 5-års PFS 51 % for BV-CHP versus 43 % for CHOP og tilsvarende 5-år OS på henholdsvis 70 % versus 61 % (41).
Tillæg af etoposid til CHOP (CHOEP) er i flere studier fundet associeret med forbedret prognose ved ALCL og i særdeleshed ALK-positiv ALCL. Retrospektive, registerstudier fra Holland (31), Sverige og Danmark (42) og retrospektive subgruppeanalyser fra prospektive studier udført af DSHNHL (29) har alle vist et bedre outcome

hos patienter behandlet med CHOEP versus CHOP. En tendens, der som anført, er mest udtalt hos patienter med ALK-positiv ALCL. Et studie med data fra 6 kliniske studier (n=263) fandt ligeledes en signifikant bedre 3-års PFS-rate (92 % versus 49 %, P = 0,005) og OS-rate (100 % versus 56 %, P = 0,002) hos patienter med ALK-positiv ALCL, som modtog etoposid-holdige førstelinjebehandlinger sammenlignet med CHOP (43). Derfor er brugen af BV-CHP–etoposid til bl.a. høj-risiko ALK-positiv ALCL i øjeblikket under klinisk afprøvning og har vist meget lovende resultater i et fase 2-studie (44).

Auto-HSCT. På baggrund en god prognose for ALK-positiv ALCL efter standard CHOP anbefales det ikke at udføre konsoliderende auto-HSCT i første remission. CHOEP og BV-CHP anses som ligeværdige alternativer ved ALK-positiv ALCL, men på baggrund af Medicinerrådets (39) godkendelse vedr. BV-CHP anbefales ved udbredt sygdom 6 x CHOEP ved alder < 60 år og IPI 0-1, mens alle andre anbefales 6 x BV-CHP. I begge tilfælde uden konsoliderende auto-HSCT.

I det nordiske NLG-T-01-studie, som inkluderede 31 patienter med ALK-negativ ALCL, var 5-års PFS og OS på hhv. 61 % og 70 % efter behandling med 6 x CHOEP-14 og konsoliderende auto-HSCT (30). I ECHELON-2 var det tilladt at anvende konsoliderende HDT/ASCT og en efterfølgende subanalyse, som sammenlignede outcome for HDT/ASCT versus ikke auto-HSCT-behandlede viste en overlevelsesfordel efter auto-HSCT for både BV-CHP og CHOP-behandlede patienter (45). På denne baggrund anbefales det som udgangspunkt at udføre konsoliderende auto-HSCT ved egnede med patienter tilfredsstillende respons på induktionsbehandlingen ved ALK- ALCL, stadium II-IV. På baggrund af Medicinrådets (39) godkendelse vedr. BV-CHP anbefales derfor, ved ALK-negativ ALCL, 6 x CHOEP + auto-HSCT ved alder <60 år og 6 x BV-CHP + auto-HSCT ved alder ≥ 60-70 år og ikke-auto-HSCT egnede 6 x BV-CHP.

Rearrangement af DUSP22-genet (DUSP22-R) ved ALK- ALCL er i flere analyser blevet associeret med kemofølsomsygdom og en god prognose sammenlignelig med ALK-positiv ALCL, hvorfor der har været rejst spørgsmålstegn ved nødvendigheden af konsoliderende auto-HSCT ved CR efter kemoterapi for DUSP22-R ALK-negativ ALCL (46-49). Andre studier har ikke helt kunnet reproducere samme overlevelsesgevinst (50, 51) og derfor kan der ikke gives klare anbefalinger ift. evt. at undlade auto-HSCT hos disse patienter. Undersøgelser til nærmere afklaring af betydningen af DUSP22-R ved ALCL pågår.

Anbefaling 5: Brystimplantat-associeret ALCL (BIA-ALCL)

BIA-ALCL	• Der anbefales en multidisciplinær tilgang til diagnostik, stadieinddeling og behandlingsplan. • BIA-ALCL tilpasset TNM anbefales til stadie inddeling (se Bilag 6) • alle suspekte og verificerede tilfælde af BIA-ALCL skal indberettes som hændelser med medicinsk udstyr til Sundhedsstyrelsen **Stadium I** • kirurgisk fjernelse af implantatet, hele bindevævskapslen omkring implantatet og evt. associeret tumormasse. Mastektomi anbefales ikke.

	• hvis bilaterale implantater anbefales det, at man fjerner begge implantater • hvis mistanke om lymfeknudeinvolvering udføres biopsi/fjernelse. • ved radikalt opereret stadium IA-IB sygdom behøves ikke yderligere behandling. Ved restsygdom efter kirurgi anbefales ISRT. **Stadium II** • samme kirurgisk tilgang, som ovenfor. • ved TNM stadie IIA-IIB anbefales ISRT. **Stadium III-IV** • samme kirurgisk tilgang, som ovenfor. • behandles ellers som systemisk ALK- ALCL stadium II-IV (se ovenfor) • konsoliderende auto-HSCT efter kemoterapi kan overvejes.

Litteratur og evidensgennemgang

Ny-diagnosticeret BIA-ALCL

Tilstanden er uhyre sjælden, men da tidlig diagnose af BIA-ALCL er afgørende er det vigtigt at kende til en potentiel risiko for udvikling af BIA-ALCL hos personer med brystimplantater (struktureret overflade) og nytilkomne brystsymptomer. Der anbefales en multidisciplinær tilgang for at planlægge behandling (52). En tilpasset oversigt over TNM (tumor-node-metastasis) stadiesystem for BIA-ALCL er oprindeligt beskrevet af Clemens et al. (53) og i modificeret version af Turton et al (52). I de nye ESMO-EHA CPG for PTCL (54) vises den senest tilpassede version (se bilag 5 i "Bilag"-afsnittet). Total kapsulektomi med fjernelse af brystimplantatet og excision af eventuel associerede tumormasse er standardbehandlingen for alle patienter uden tegn på yderligere sygdomsspredning (stadium IA-IC) (53). Hvis forstørrede regionale lymfeknuder opdages ved fysisk undersøgelse og/eller diagnostisk billeddiagnostik, bør de ikke automatisk antages at repræsentere lymfom, da reaktiv lymfadenopati kan ses på grund af silikone (55). Derfor anbefales i denne situation en repræsentativ biopsi (helst excision). Bilateral brystinvolvering er blevet rapporteret hos ca. 5% af BIA-ALCL tilfældene og det anbefales at fjerne det kontralaterale implantat (56).

Data på BIA-ALCL er begrænsede, men retrospektive undersøgelser har vist at patienter med isoleret serom med eller uden en tilknyttet tumormasse, men uden tegn på yderligere sygdomsspredning, har en god prognose med 5-års OS på >90 % (53). Resultaterne var bedre hos patienter, der gennemgik fuldstændig kirurgisk excision sammenlignet med partiel kapsulektomi, systemisk kemoterapi eller strålebehandling (57). Mastektomi eller sentinel node diagnostisk anbefales ikke, da BIA-ALCL ikke er en sygdom i brystparenkymet, undtagen i sjældne tilfælde af dybt infiltrerende sygdom. Patienter uden resterende sygdom på PET-CT-scanning efter fuldstændig kirurgisk excision af stadium IA-IC sygdom kan følges op i henhold til nationale retningslinjer uden yderligere behandling. RT kan overvejes anvendt ved lokaliseret restsygdom (52, 53). Hos patienter med mere fremskreden sygdom (stadium IIA-IV) bør systemisk behandling svarende til tilgangen til

systemisk ALK-negativ ALCL overvejes; evidensbaserede data kan imidlertid ikke anføres pga. sparsom erfaring, men behandlingsplaner bør drøftes fra gang til gang i et tværfagligt regi.
En tabel med et TNM staging system udarbejdet specifikt for BIA_ALCL er vedlagt under sektionen "Bilag" (se bilag 5).

Anbefaling 6: Hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL)

Induktion	• ICE eller IVAC anbefales (B) • Til skrøbelige patienter kan der anvendes fx dosis-reduceret ICE eller GEMOX (C). • CHOP er insufficient behandling af HSTCL
Konsolidering	• Konsoliderende allo-HSCT anbefales under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet, også hos patienter som har opnået partiel remission (PR) • Auto-HSCT har en plads hos patienter som opnår PR eller CR såfremt allo-HSCT ikke er muligt.
OBS ved responsevaluering	• Responsevaluering med PET–CT bør suppleres med en KM biopsi og, evt leverbiopsi,(specielt ved diffust øget FDG optag) pga mulighed for spredt (ikke fokal) infiltration, der kan være vanskelig at vurdere på PET/CT billeder (A). KM og perifert blod bør analyseres ved flow cytometri til evaluering af overfladeantigener, der er vanskelige at detektere ved rutine IHC. (fx CD52) (B).

Litteratur og evidensgennemgang

HSTCL forekommer primært hos unge voksne mænd (medianalderen 34, M/F ratio 3:1). Patienter præsenterer typisk med konstitutionelle symptomer, abdominale gener grundet splenomegali og/eller hepatomegali. Cytopenier, især tromocytopeni, er almindelige, mens der sjældent ses lymfadenopati. Cytopenier kan skyldes hypersplenisme, knoglemarv i filtrering, cytokinfrigivelse eller kan være mmunmedieret. Af laboratoriefund ses ofte forhøjet laktatdehydrogenase (LDH), og ALAT og basisk fosfatase forhøjelse. Lymfocytose ses sjældent, men en lille population af atypiske lymfocytter kan hos 50% af patienterne påvises ved flowcytometri. I fremskredne tilfælde har leukæmi og blastære celler været rapporteret (11).
Når hæmofagocytose (HLH) forekommer medfører det ofte et aggressivt klinisk forløb. Den sjældne tilstand og fraværet af nodal involvering medfører ofte at diagnosering af HSTCL kan være udfordrende.

1. Linje behandling: Behandlingsresultater CHOP er insufficient ved HSTCL. I NLG-T-01 protokollen opnåede to af de fem HSTCL der deltog CR og var i live efter 3 år, en med recidiv gennemgik allo-HSCT (30). På grund af manglende prospektive studier baseres behandlingsanbefalinger primært fra retrospektive undersøgelser. Aggressive platinbaserede regimer, såsom ifosfamid-carboplatin-etoposid (ICE) eller ifosfamid-etoposid-cytarabin (IVAC) ser ud til at give overlegne resultater sammenlignet med CHOP, som rapporteret af en meta-analyse af 166 patienter med HSTCL (58). Studiet sammenlignede patienter behandlet med CHOP/CHOP-lignende (n = 50) med pt. som modtog platinholdig kombinationskemoterapi som indehold cytarabin og/eller etoposid (n = 34). ORR var 52 % vs 82 % og median OS hhv 18 versus 37 måneder. Purin analoger som pentostatin og cladribin, givet som monoterapi eller i kombination med alemtuzumab, har været forbundet med lave responsrater (59). Retrospektive undersøgelser har rapporteret højere RR/PFS/OS med HSCT-konsolidering (primært allo-HSCT) for patienter i første eller anden remission (60).
2. linje behandling: Patienter med refraktær sygdom eller relaps har en meget dyster prognose. Splenektomi har tidl været anvendt men trods en forbigående reduktion af sygdomsbyrden medfører det ikke forlænget respons eller bedre PFS. Anvendelse af platinholdige regimer med cytostatika patienten ikke tidligere har modtaget er den strategi der bør anvendes. HSCT har også vist effekt hos patienter, der oplever partiel remission (PR) efter 1. eller 2.linjebehandling.

Anbefaling 7: Ekstranodalt NK-T-celle lymfom (ENKTL)

Generelle anbefalinger ved ENKTL	• Anbefaler PET/CT og MR cerebrum (inkl. ansigtsskelet) ved baseline og som responsevaluering • EBER analyse på væv (ISH) ved baseline • Kvantitativ EBV DNA (perifert blod) ved baseline og under beh. (biomarkør for respons) • Antracyklin-frit, L-asparaginase holdigt kemoregime (alternativt crisantaspase ved antistoffer mod L-asparaginase). • CHOP anses som insufficient behandling af ENKTL • ISRT er obligat ved lokaliseret nasal sygdom, og må overvejes ved avanceret nasal sygdom og extranasal sygdom uafhængigt af stadie. • ISRT ≥ 50 GY • Konsoliderende auto- eller allo-HSCT må overvejes ved kemo-responderende, transplantations-egnede, høj-risiko patienter (HSCT type må bero på risikoprofil, respons, PS og donor tilgængelighed) **Nasal type, stadium I-II (fit):** • ISRT ≥ 50 GY + kemo (samtidig/indskudt/sekventiel – optimal timing er ikke klart defineret) • HSCT-egnet pt.: 6 x DDGP (mindre toxisk, ikke CNS penetration) eller 4 x mSMILE (bør foretrækkes ved høj risiko for CNS relaps)

Lokaliseret sygdom	• Ikke HSCT-egnet pt.: AspMetDex (inkl. CNS penetration) eller P-GEMOX • Konsoliderende auto-HSCT må overvejes under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet. **Nasal type, stadium I-II (frail/ikke kandidat til kemo):** • ISRT ≥ 50 GY **Nasal type, stadium III-IV og Extranasal type, stadium I-IV:** • HSCT-egnet: DDGP (mindre toxisk, ikke CNS penetration) eller mSMILE (bør foretrækkes ved høj risiko for CNS relaps) • Ikke HSCT-egnet: AspMetDex (inkl. CNS penetration) eller P-GEMOX (evt. i komb. med PD1-hæmmer) • Evt. ISRT ≥ 50 GY • Konsoliderende auto- eller allo-HSCT må overvejes ved kemo-responderende, transplantations-egnede, høj-risiko patienter (HSCT type må bero på risikoprofil, respons, PS og donor tilgængelighed). •
	Hos skrøbelige patienter, der ikke anses for at være egnet til kemoterapi, kan anti-PD-1-antistofbehandling (pembrolizumab, nivolumab) overvejes (C). Da det er udenfor indikationen, må evt. anvendelse ske efter det 7. princip (https://www.regioner.dk/media/4119/folketingets-7-principper-for-prioritering-af-sygehuslaegemidler.pdf)

Litteratur og evidensgennemgang

Lokaliseret ENKTL

Lokaliseret ENKTL involverer oftest næse kaviteten, paranasale bihuler, Waldeyers svælgring eller øvre gastro-intestinal kanal, men kan også involvere mere fjerntliggende extranasale lokalisationer så som gastro-intestinal kanalen, testis og hud. Stråleterapi er en central del af 1. linjebehandling for lokaliseret sygdom (61). Patienter med non-bulky, stadium I sygdom eller skrøbelige patienter med lokaliseret sygdom, der ikke kan tåle kemoterapi, kan blive behandlet med stråleterapi ≥50 Gy som monoterapi (62). Den optimale timing for stråleterapi er ikke klart defineret. ”Fit” patienter med lokaliseret stadium I-II sygdom kan behandles med konkomitant, interponeret eller hurtig sekventiel kemo-radioterapi, hvor en tidlig stråledosis ≥50 GY og et platin- og/eller L-asparaginase holdigt kemoregime er blevet anvendt (63). Et stort asiatisk og europæisk retrospektivt studie fandt sammenlignelige outcomes ved konkomitant og sekventiel kemo-radioterapi hos

patienter med lokaliseret ENKTL (64). Der ses ofte lokaliseret indvækst ved ENKTL, og der kan ses omfattende infiltration af submucosa i øvre gastrointestinal-kanal. Et større ISRT areal er påkrævet mhp. sikkert at dække hele det primært involverede organ/område inkl. tilstødende strukturer pga. bekymring for evt. subklinisk sygdom. Avanceret billeddiagnostik (ex. PET/CT og MR af ansigt/kranium) og konforme røntgen teknikker bør benyttes (65).

Dissemineret ENKTL

CHOP eller CHOP-lign. kemoterapi anbefales ikke pga. opregulering af multi-drug-resistent p-glykoprotein. Omvendt, så er L-asparaginase effektivt i ENKTL, da det "udsulter" tumorcellerne for L-asparagin, et næringsstof der ikke kan syntetiseres effektivt af ENKTL celler pga. lave L-asparaginase syntetase niveauer (66). Et prospektivt studie fra Asia Lymphoma Study Group på 87 ENKTL patienter (43 de novo og 44 r/r) behandlet med SMILE regimet viste en ORR på 81% samt 5-års OAS på 50% og 4-års DFS på 64% med en median follow-up på 31 mdr. En tredjedel af patienterne gennemgik konsoliderende auto- eller allo-HSCT, og kumuleret behandlingsrelateret mortalitet var 6-7% (67). Et randomiseret studie med 42 patienter, hvor man sammenlignede DDGP og SMILE, viste signifikant forbedret 1-års PFS (86% vs. 38%, p=0.006) og 2-års OS (74% vs. 45%, p=0.027) ved DDGP, der også blev tolereret bedre (68). Det er dog vigtigt at fremhæve, at DDGP ikke indeholder CNS-penetrerende stoffer og derfor umiddelbart er mindre egnet til patienter med høj risiko for CNS relaps. Behandlingsregimet AspMetDex er mindre intensivt end SMILE, er CNS penetrerende og kan være en god behandling til ældre eller mindre "fit" patienter (69). Andre behandlingsregimer som P-GEMOX (70) har ligeledes vist god effektivitet og lavere toxicitet end SMILE. Et multicenter fase II studie har for nylig vist meget lovende resultater (ORR 100%, CR 87,5%) ved kombinations behandling P-GEMOX Sintilimab (anti-PD1-antistof) givet som 1ste linje behandling til 34 patienter med avanceret ENKTL (71). Ved en median follow-up på 21 måneder var der en CR rate på 85% (95% CI 70-94), ORR på 100%, 2 års PFS 64% (95%CI 48-86), 2 års DFS 72% (95% CI 54-95) og 3-års OS 76% (95% CI 52-100).

Konsolidering med HSCT i 1. linjebehandling af ENKTL

HSCT skal overvejes som 1. linje konsolidering ved avanceret nasal ENKTL og ved fjerntliggende extranasal sygdom (alle stadier), mens det formentlig kan undlades ved lokaliseret nasal ENKTL, hvilket dog er diskutabelt. Der er ikke international konsensus om, hvilke kriterier der skal anvendes for at vælge mellem auto- eller allo-HSCT. Et retrospektivt studie baseret på EBMT register data på 28 patienter behandlet med forskellige 1. linje regimer og konsolideret med auto-HSCT viste 2-års PFS på 33% og 2-års OS på 40% (72). Mht. allo-HSCT, så har et retrospektivt studie med 82 patienter behandlet med L-asparaginase-holdige regimer rapporteret en 3-års OS på henh. 35% blandt kaukasiske patienter og 33% blandt asiatiske patienter (73). En retrospektiv analyse af 66 franske patienter demonstrerede sammenlignelig 4-års PFS og OS for auto- og allo-HSCT (PFS 34% vs. 26%, p=0.12; OS 52% vs. 53%, p= 0,74) ved en median follow-up på 79.9 mdr. (74). Remissionsstatus ved HSCT var den vigtigste uafhængige prognostiske factor for overlevelse (OS HR 4.013, 95% CI 1.137-14.16, p=0.031; PFS HR 5,231, 95% CI 1.625-16.838, p=0.006). Upfront HSCT viste dog ikke forbedret outcome ved responderende patienter (inkl. dem, der var behandlet med L-asparaginase) sammenlignet med de patienter, der kun blev behandlet med kemoterapi og/eller stråleterapi. På trods af heterogeniteten blandt allo-HSCT studier ved ENKTL, så er et fællestræk den lave forekomst af relaps senere end 2 år efter transplantation (73).

Anbefaling 8: Enteropati-associeret T-celle lymfom (EATL) og Intestinalt lymfom – NOS (IL-NOS)

HDT-egnede patienter	**Stadium I-IV (fit, HSCT egnet):** • 1 x CHOP/CHOEP + 3 x IVE-HD-MTX + auto-HSCT eller • 6 x CHOEP eller BV-CHP + auto-HSCT
Ikke HDT-egnede patienter	**Stadium I-IV (frail, ikke HSCT egnet):** • 6 x CHOP/CHOP-like eller BV-CHP

Litteratur og evidensgennemgang

På grund af sjældenheden af EATL og intestinal TCL-NOS, evidens for behandling anbefalingerne er begrænsede, og inklusion i kliniske forsøg bør afsøges. Den høje dødelighed hos patienter med EATL skyldes ikke kun tumorer aggressivitet og behandlingsresistens, men også til en forværring hos patienten tilstand efter langvarig underernæring, hvilket svækker behandlingstolerancen.
Første linje behandling med CHOP efterfulgt af IVE og HD-MTX er den foretrukne behandling. Ved respons bør auto-HSCT gennemføres (Newcastle-kur). Med denne tilgang opnås median PFS og OS på hhv. 3 måneder og 7 måneder (75). PFS og OS rater på hhv 52 % og 60 % efter 5 år var højere end historiske CHOP-kontroller (PFS- og OS-rater på 20%-22%). Tyve patienter med EATL blev inkluderet i den nordiske NLG-T-01-trial, som efter 6 serier CHO(E)P efterfulgt af auto-HSCT hos responderende patienter medførte 5-års PFS og OS-rater på hhv. 38 % og 48 % (30).

På grund af patient- eller sygdomsrelateret skrøbelighed, er det ofte kun 40%-50% af EATL patienterne der kan gennemføre behandlingen.

Et fase II studie (EATL-001) rapporteret i abstract form, hvor EATL pt behandles med BV-CHP efterfulgt af konsolidering med auto-HSCT har vist at responderende patienter med CD30-positive (≥10%) ORR på 79 % (11 ud af 14 patienter. Ved en median opfølgning af 2,1 år med PFS- og OS-rater på henholdsvis 63% og 68% (76). BV til denne indikation er ikke godkendt af Medicinerrådet. Anvendelsen bør derfor ske efter ansøgning til den relevante regionale lægemiddelkomité.

Ved tilbagefald og refraktær sygdom er behandling fortsat udfordrende. Selvom nye lægemidler, der er godkendt til r/r PTCL, er der kun få patienter med EATL der indgår i disse studier og ofte med skuffende resultater. Baseret på mutationslandskabet for disse sygdomme formodes lægemidler som JAK1/2-hæmmeren ruxolitinib at kunne spille en rolle i behandlingen af EATL.

Anbefaling 9: Type II refractory coeliac disease (Type II RCD)

Udredning	Ved fund af klonale intraepiteliale T-lymfocytter (IEL), bør kapselendoskopi og en PET-CT-scanning udføres for at udelukke EATL og ulcerativ jejunoileitis (A).
Opfølgning	For de patienter hvor der ikke er påvist EATL, bør regelmæssige kontroller med billeddiagnostik af tyndtarmen med 6-12 måneders intervaller overvejes. (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Kapselendoskopi (CE) bør udføres hos non-responsive CD-patienter efter at have udelukket glutenindtagelse. I alle egnede tilfælde skal CE indledes med lille tarm-rettede radiologiske undersøgelser (f.eks. CT eller MR enterografi) til at identificere tarmstenoser eller vægfortykkelse, der kan hæmme endoskopisk vurdering. Miltatrofi er et fund der især ses ved RCD-II.og EATL (77).

Ved RCD-II anbefales også steroider som førstelinjebehandling, hvor gode kliniske responser er beskrevet (78). Anden linje behandling omfatter generelt kemoterapi (fx cladribin, pentostatin eller fludarabin), der sigter på en eradikation af de klonale IEL'er. Hvis symptomerne forværres, kan auto-HSCT anbefales (79) hvor 4 års OS er på 66 % (80). Prognosen for RCD varierer afhængigt af sygdomsundertype. Generelt er prognosen for RCD-II dårligere end for RCD-I (5-års OS: 80-95% for RCD-Iog 44–58 % for RCD-II), på grund af det ofte mere kompromitteret kliniske billede og den højere risiko for udvikling af regulær EATL. RCD-II betragtes som en aggressiv in situ T-celle lymfom i mave-tarmkanalen (dvs. "in situ EATL"), nært beslægtet og hurtigt fremadskridende til regulær EATL (3).

Anbefaling 10: Monomorft epiteliotropt intestinalt T-celle lymfom (MEITL)

Generel anbefaling	• CHOP anses som insufficient behandling af MEITL
Induktionsbehandling Transplantationsegnede ptt	• 4x ICEmed interim PET/CT efter 2 serier anbefales (B) • Alternativt kan ifosfamid-etoposid-cytarabin (IVAC) eller DHAP/DHAX overvejes (C)
Ikke- transplantationsegnede	• ICE, GDP eller Gemox i reducerede doser (C)

Litteratur og evidensgennemgang

MEITL er en sjælden og meget aggressiv malign intestinal T-celle sygdom med særlige epidemiologiske, klinisk-patologiske, molekylærbiologiske træk, og som ikke er associeret med en kendt enteropati (2).
MEITL beskrives som den mest almindeligt forekommende gastrointestinale PTCL undertype i i asiatiske populationer, men sjældent diagnosticeret i andre populationer (81). På grund af sygdommens sjældenhed og nylig identifikation som en selvstændig PTCL undertype, er data utilstrækkelige til at give evidensbaserede behandlingsanbefalinger. En nylig undersøgelse af 71 patienter med MEITL beskriver den som en aggressiv sygdom ofte resistent over for konventionel kemoterapi, karakteriseret ved driver mutationer, der de-regulerer histon metylering og JAK/STAT signalering, samt andre genetiske varianter (fx STAT5B mutationer og TP53 mutationer), der er forbundet med nedsat terapifølsomhed og dårlig (82).
Analogt til andre primært extranodale PTCL undertyper (fx HSTCL) anbefales, som 1ste linjebehandling, anvendelse af platin-holdige regimer som ICE/IVAC eller DHAP/DHAOX

Ved respons anbefales konsoliderende HSCT. Allo-HSCT anbefales fremfor auto-HSCT (54).

Patienter med refraktær sygdom eller relaps har en meget dårlig prognose.

Ekspression af B-celle markørerer som CD20/79 er for nylig beskrevet i MEITL og rejser spørgsmålet om terapier rettet mod CD20 eller CD79 kan anvendes. Tab af H3K36 trimethylation medfører høj følsomhed over for WEE1 kinasehæmmere, som i øjeblikket udvikles til behandling af solide tumorer og vil kunne evalueres også hos MEITL patienter (83).

Anbefaling 11: Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (iTLPD-GI) og Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (iNKLPD-GI)

Generel anbefaling	Aggressiv tilgang med konventionel kombinations kemoterapi, bør kun anvendes i tilfælde af verificeret spredning og/eller histologisk transformation (B).
Observationel tilgang	Observationel tilgang anbefales, som fokuserer på at identificere evt., sygdomsprogression, og bør, ved peristerende symptomer/mistanke om progression, inkludere endoskopisk undersøgelse for tilstedeværelse af dybe erosioner (B)
ISRT (se også radioterapiafsnit – anbefaling #16)	ISRT kan iværksættes ved solitære symptomatiske læsioner (C).

Kirurgi	Mindre kirurgisk resektion kan overvejes i tilfælde af dyb tarmvægserosion (fx overfladisk slimhindeerosion uddybet af efterfølgende lokal infektion eller betændelse) med høj perforationsrisiko (C).

Litteratur og evidensgennemgang

ITLPD-GI kan forekomme overalt i mave-tarmkanalen, inklusive spiserøret og orale hulrum, hyppigst er dog i tyndtarmen og tyktarmen (84).

Patienterne præsenterer sig ofte med diarré, mavesmerter, dyspepsi, opkastning og vægttab og fejldiagnosticeres let som uspecifik gastroenteritis, CD eller IBD. Ekstra intestinal ekspansion ud over de mesenteriske lymfeknuder er sjælden, men kan involvere leveren, knoglemarv og perifert blod (85, 86). Endoskopisk udviser ITLPD-GI fortykkelse af væggen, uregelmæssig slimhinde, og slimhindeerosion.

Sygdommen progredierer typisk gradvis, og patienterne har dermed et kronisk, refraktært klinisk forløb, ofte i årtier. Selvom ITLPD-GI normalt ikke responderer på konventionel kemoterapi, kan steroider ofte forbedre symptomerne. Et tilfælde af lokaliseret ITLPD-GI behandlet med relativt lav dosis (30 Gy) IFRT resulterede i CR. Selvom de fleste patienter har en relativt gunstig prognose alene med overvågning, udviser en lille procentdel af patienterne sygdomsprogression og transformation, typisk efter et interval på år, og tilfælde med en CD4+ fænotype har højere risiko herfor. Langt de fleste af CD8+ ITLPD-GI er indolente tilfælde, med et kronisk forløb, der varer i årtier eller som udviser spontan regression. Transformation til et lymfom har også været rapporteret.
Den optimale behandling af denne sygdom mangler endnu etableret, og der er behov for yderligere sagsophobning og langsigtede observationer. Fremtidige undersøgelse forventes at afklare JAK-STAT inhibitorers rolle ved ITLPD.

Indolent NK-celle lymfoproliferativ GI-sygdom (iNKLPD-GI) er en sjælden nylig anerkendt lymfoproliferativ tilstand med modne NK-celler, der primært manifesterer sig i mave-tarmkanalen. I modsætning til NK/T-lymfom udviser iNKLPD-GI et ret indolent klinisk forløb, hvilket understreger behovet for tilbageholdenhed med behandling for at forhindre unødvendige indgreb.

Anbefaling 12: Recidiverende/refraktært (R/R) PTCL-NOS, TFHL, HSTCL, MEITL, EATL, IL-NOS

r/r PTCL-NOS og TFHL	Alle patienter med R/R PTCL-NOS og TFHL bør inkluderes i kliniske forsøg hvis muligt. Målet er at bringe patienten i remission mhp konsolidering med allo-HCT, såfremt patienten er kandidat. Patienter med recidiv (ikke refraktær sygdom), der ikke har modtaget auto-HSCT i første

	linje kan dog overvejes konsolideret med auto-HSCT. Der findes ingen etableret standard for salvage behandling. Følgende recidiv-regimer kan overvejes anvendt: • ICE • DHAP • GDP • GEMOX Såfremt patienten ikke tåler nævnte kombinationsregimer, ikke er transplantationskandidat eller har oplevet et recidiv efter to linjer kan følgende modaliteter overvejes anvendt: • Bendamustin • Gemcitabin • Lenalidomid (primært ved TFHL) • 5-azacytidin (AZA) (primært ved TFHL med TET2 mutation). • Alemtuzumab (ved CD52 ekspression og primært ved leukæmisering og knoglemarvsinvolvering). • Brentuximab-vedotin (BV) ved CD30 ekspression (som monoterapi eller i kombination med bendamustin) • Cyclosporin • Duvelisib
r/r HSTCL og MEITL	ICE eller DHAP/DHAOx (B) Purinanaloger med eller uden alemtuzumab, ved CD52-positive tumorceller (påvist ved flowcytometri af KM eller perifert) (ikke EMA eller FDA godkendt].
r/r EATL og IL-NOS	• Overvej inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt • Overvej ICE, DHAP, IVAC-MTX (evt. Bendamustin, men kort respons varighed) • CR el. PR: Overvej HSCT (allo-HSCT foretrækkes, hvis ikke udført i 1. linje)

Litteratur og evidensgennemgang

Behandling ved R/R PTCL NOS eller TFHL efter 1. linje behandling

Allogen knoglemarvstransplantation anses for at være den bedste kurative mulighed for transplantationsegnede, patienter, der kan bringes i CR/god PR, dette uanset om 1. eller senere relaps. På grund af den dårlige prognose bør patienten søges inkluderet i kliniske forsøg, ellers anvendes samme konventionelle salvage kemoterapi som bruges til behandling af relaps DLBCL (f.eks. ICE, DHAP, GDP, GEMOX), selvom der er begrænsede effektdata.

Behandling ved R/R sygdom efter standard salvage behandling:
NB: En række af de nedennævnte studier omhandler ikke godkendte lægemidler i henhold til medicinerrådet. Deres anvendelse vil derfor oftest kræve en specifik ansøgning til regionernes lægemiddelmiddelkomiteer om brug ved den enkelte patient.
Ikke-EMA godkendte lægemiddelgrupper omfatter bl.a. histondeacetylase-hæmmerne (HDACi) romidepsin (87), belinostat (88) og chidamid/tucidinostat (89) samt folinsyre-antagonisten pralatrexat (90). Alle (fraset chidamid/tucidinostat som kun er godkendt i Kina) har opnået betinget godkendelse af FDA, godkendelsen af romidepsin dog sidenhen trukket tilbage, da det primære endepunkt i det konfirmatoriske fase 3 studie CHOP +/- romidepsin i 1. linje ikke blev nået (91). Fosfoinositid-3-kinase (PI3K) δ- og γ-hæmmeren duvelisib (92) har vist effekt, men er ikke godkendt til brug ved PTCL (dog tildelt såkaldt Orphan Drug Designation af EMA). Bendamustin (93) har vist en ORR på 50%, selvom responsvarigheden som regel er kort. Gemcitabin (94) viste en ORR på 55 % blandt patienter med (ikke nærmere specificeret) PTCL dog også med relativt kort responsvarighed. Resultater af et studie med brentuximab-vedotin som monoterapi blev rapporteret i et fase 2 forsøg fra 2014 til PTCL patienter (95). Det mest lovende respons blev set ved AITL (n = 13 patienter) hvor 5 patienter sv.t. 38% opnåede CR. 21 patienter havde PTCL-NOS; 3 patienter sv.t. 14% opnåede CR. Respons var tilsyneladende uafhængigt af CD30-ekspression. Et nyligt publiceret retrospektivt studie har vist lovende respons ved kombination af brentuximab-vedotin og bendamustin ved PTCL (96). Blandt TFHL patienter (n = 42) opnåede 50% CR. En blandet gruppe af PTCL-NOS patienter og andre ikke-ALCL undertyper (n=18) opnåede CR rater på 29%. Blandt patienter, der opnåede CR og blev allo-HCT konsolideret blev median varighed af respons (median DoR) ikke nået. Ej heller i dette studie var CD30-ekspression associeret med respons. Cyclosporin A (97), lenalidomid (98, 99) og 5-azacytidin (100) har vist effekt i r/r AITL. Oral 5-azacytidin ved r/r TFHL (101) er undersøgt i fase III-studiet ORACLE, hvor det blev sammenlignet med investigator's choice (ICT) monoterapi gemcitabin, bendamustin og romidepsin. Med en median follow-up på 27,4 måneder var median PFS 5,6 måneder i aza-gruppen mod 2,8 måneder i ICT-gruppen (HR 0,63) og med mere gunstig sikkerhedsprofil. Det skal bemærkes, at ved monoterapi med disse midler, er ORR < 40 % og kun sjældent med varigt respons. Der er rapporteret association mellem respons og bestemte NGS fund (*TET2,* DNMT3A, IDH2, og RHOA), men dette ikke endeligt afklaret (102). Det CD52-specifikke antistof, alemtuzumab, kan også anvendes i relaps situation. Det anbefales primært til patienter med relaps, der inkluderer leukæmisering. Respons er sædvanligvis også her kort (59).

Anbefaling 13: R/R ALCL (ALK-pos og ALK-neg) og BIA-ALCL

ALK-pos ALCL	• Overvej inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt • BV-holdig behandling (evt. monoterapi) anbefales til patienter, som ikke har fået BV som del af første-linje behandling eller med relaps > 1 år efter endt BV-holdig første-linjebehandling. • kemoterapi med ICE, DHAP, GDP eller IVAC–MTX • ved kemo-refraktær sygdom anbefales at forsøge ALK inhibitorer. • konsoliderende auto-HSCT eller allo-HSCT anbefales under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet.

ALK-neg ALCL	• overvej inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt • BV-holdig behandling (evt. monoterapi) anbefales til patienter, som ikke har fået BV som del af første-linje behandling eller med relaps > 1 år efter endt BV-holdig første-linjebehandling. • ICE, DHAP, GDP eller IVAC–MTX (B) • konsoliderende auto-HSCT ved god PR/CR , hvis ikke anvendt i første-linje, ellers anbefales allo-HSCT anbefales under hensyntagen til respons på behandling og komorbiditet.
BIA-ALCL	• Sparsom erfaring og anekdotisk datagrundlag. Anbefales håndteret som R/R ALK-neg ALCL.

Litteratur og evidensgennemgang

Relaps/Refraktær ALK-positiv ALCL
Tilbydes inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt. Hos patienter med R/R ALK-positiv ALCL kan anvendes BV-monoterapi (ORR 86 %, CR-rate 57%) (95, 103) dog vil en del patienter være behandlet med BV-CHP som førstelinjebehandling. Data for at genbehandle med BV er sparsomme (104) og derfor kan en klar anbefaling ift. at genbehandle med BV-monoterapi e eller BV-kemoterapi hos tidligere BV-behandlede patienter ikke gives. BV-holdig behandling er dog den foretrukne strategi for patienter, som ikke tidligere har modtaget BV eller ved sent relaps (>12 mdr). Kombinationskemoterapi-regimer som ICE, DHAP, GDP, IVAC–MTX eller GEMOX kan forsøges, men patienter som er refraktære over for BV/kemo anbefales forsøgt behandlet med ALK-inhibitorer, hvor der er rapporteret om CR-rater på 25-80% og 1-årig PFS på 60% (105-107). Hos patienter der responderer på ALK-inhibitor behandling anbefales, hos egnede, konsoliderende allogen KMT fremfor auto-HSCT med baggrund i erfaring fra pædiatriske studier (108).

Relaps/Refraktær ALK-negativ ALCL
Som ved andre nodale PTCL-subtyper tilbydes, hvis muligt, inklusion i klinisk behandlingsprotokol. Allogen KMT er den foretrukne strategi ved R/R ALK-negativ ALCL hos egnede patienter med kemofølsom sygdom. BV-holdig behandling er den foretrukne strategi for at opnå remission for patienter, som ikke tidligere har modtaget BV eller ved sent relaps (>12 mdr) (95, 103). Kombinationskemoterapi-regimer som ICE, DHAP, GDP, IVAC–MTX, GEMOX kan også anvendes i forsøg på at opnå remission selv data på effekt er sparsomme. Konsoliderende auto-HSCT, hvis ikke anvendt førstelinje, kan overvejes ligesom ISRT ved lokaliseret sygdom.

Relaps/Refraktær BIA-ALCL
Der findes ikke nok evidens til at kunne give en anbefaling for behandling af R/R BIA-ALCL. Behandlingsplaner bør drøftes fra gang til gang i et tværfagligt regi og en tilgang som ved R/R systemisk ALK-negativ ALCL skal overvejes (52).

Anbefaling 14: R/R ENKTL

	• Inklusion i klinisk forsøg, hvis muligt (efter 1. linje L-asparaginase holdigt regime). • PD1 hæmmer (ex. Pembrolizumab el. Nivolumab) +/- kemoterapi (gemcitabin og/eller L-asparaginase eller crisantaspase). Anvendelsen af PD1 hæmmere det er endnu ikke godkendt til indikationen. En evt. anvendlese må derfor ske efter det 7. princip i folketingets princippapir om prioritering for sygehuslægemidler (https://www.regioner.dk/media/4119/folketingets-7-principper-for-prioritering-af-sygehuslaegemidler.pdf) (se også "Grundlag") • Platin holdig kemoterapi (ex. GDP) • Auto- eller allo-HSCT (allo-HSCT foretrækkes, hvis ikke udført i 1. linje) • Isoleret relaps udenfor tidligere strålefelt kan genbehandles med radioterapi iht. de samme principper anvendt i 1.linje behandling.

Litteratur og evidensgennemgang

Relaps/refraktær ENKTL

Relaps/refraktær ENKTL efter L-asparaginase-holdig 1. linjebeh. bør inkluderes i kliniske forsøg, hvis muligt. Behandling med Pembrolizumab og Nivolumab (anti-PD1-antistoffer) har vist effektivitet ved r/r ENKTL efter L-asparaginase-holdig behandling (109, 110), og kan overvejes som monoterapi eller i kombination med Gemcitabin og/eller L-asparaginase eller crisantaspase (111). PD1 hæmmere er endnu ikke godkendte til brug ved r/r ENKTL i henhold til EMA og medicinerrådet. Deres anvendelse vil derfor kræve en ansøgning til den regionale lægemiddelmiddelkomité om brug ved den enkelte patient. GDP (112) eller andre platin-baserede behandlingsregimer er alternative muligheder. Effekt af Brentuximab-Vedotin behandling har været demonstreret i case-reports ved CD30+ r/r ENKTL (113). Konsoliderende HSCT (allo-HSCT foretrækkes) er en mulighed ved transplantations-egnede patienter med tilfredsstillende respons på 2. linjebehandling, men data er begrænsede (74).

Anbefaling 15: R/R iTLPD-GI og iNKLPD-GI

Anbefaling for både iTLPD-GI og iNKLPD-GI	Watch and wait anbefales (B). ISRT kan overvejes ved lokaliseret (ikke multifokal) sygdom med begyndende ulcerative tegn (C) Kirurgi bør kun overvejes ved tegn på dyb ulceration med risiko for perforation (sjældent forekommende) (C).

Litteratur og evidensgennemgang

R/r iTLPD-GI og iNKLPD-GI bør håndteres som et indolent klinisk forløb, hvilket understreger behovet for tilbageholdenhed ved behandling for at forhindre unødvendige indgreb, med strålebehandling og kirurgiske muligheder overvejet i tilfælde af lokaliseret sygdom med ulceration og/eller risiko for perforering (54).

Anbefaling 16: Radioterapi

ENKTL	Stråleterapi gives i følgende situationer: • Nasal type, ved fragile patienter og "low-risk" patienter med tidlige stadier (I-II), uden kemoterapi (A) • Nasal type, patienter i god AT med tidlige stadier (I-II) i intermediate og høj risiko, konkurrent eller interponeret eller sekventielt i forhold til kemoterapi (A). Tidlig opstart af stråleterapi (indenfor 3 behandlingsserier) øger PFS hos patienter som ikke opnår komplet respons på kemoterapi. • Nasal type, fremskredne stadier (III-IV) efter kemoterapi, individuel vurdering (B). • Ekstranasal type, alle stadier (I-IV) efter kemoterapi, individuel vurdering (B). Target af stråleterapien: svarende til Involved Site Radiotherapy (ISRT) principper. Dosis: Der er behov for minimum 50 Gy/25 fr 50 Gy er tilstrækkelig til patienter, der opnår komplet respons efter kemoterapi. Til patienter, der har restsygdom, relaps eller progression efter kemoterapi, er dosis 50-60 Gy.
Nodal PTCL (4-7)	Konsoliderende strålebehandling overvejes til alle patienter med stadium I-II sygdom, non bulk (IPI 0-1 ved PTCL-NOS og TFHL) (B) Target: svarende til ISRT principper Dosis: 30-40 Gy/15-20fr
BIA-ALCL (8)	Stråleterapi anbefales ved stadium I OG residual sygdom efter kirurgi eller ved stadium II efter kirurgi. (A) Target: svarende til ISRT principper Dosis: 30 Gy/15 fr
iTLPD-GI og iNKLPD-GI	ISRT kan overvejes ved lokaliseret (ikke multifokal) sygdom med begyndende ulcerative tegn (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Behov for radioterapi (RT) kan opstå hos alle undertyper af PTCL, men RT spiller en meget fremtrædende rolle specielt ved ENKTL.

ENKTL
Stråleterapi har en central rolle ved behandling af ENKTL, også efter komplet respons på kemoterapi. Stråleterapi øger lokal kontrol og overlevelse, og er beskrevet i detaljer i International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) guideline (114)
Stråleterapi gives i følgende situationer:

- Nasal type, ved fragile patienter og "low-risk" patienter med tidlige stadier (I-II), uden kemoterapi (II, A)
- Nasal type, patienter i god AT med tidlige stadier (I-II) i intermediate og høj risiko, konkurrent eller interponeret eller sekventielt i forhold til kemoterapi. (II, A) Tidlig opstart af stråleterapi (indenfor 3 behandlingsserier) øger PFS hos patienter som ikke opnår komplet respons på kemoterapi.
- Nasal type, fremskredne stadier (III-IV) efter kemoterapi, individuel vurdering. (III, B)
- Ekstranasal type, alle stadier (I-IV) efter kemoterapi, individuel vurdering. (III, B)

Target af stråleterapien:

- Svarende til Involved Site Radiotherapy (ISRT) principper (35, 37).
- I beregningen af Gross Tumor Volume (GTV) inkluderes (i) billeddiagnostiske fund samt (ii) fund ved direkte inspektion, (iii) evt. fiberoskopiske fund og (iv) fund fra evt. random biopsier.
- Clinical Target Volume (CTV) skal inkludere både initialt makroskopisk og mikroskopisk involveret område. Ved indtegningen af CTV tages hensyn til det destruktive vækstmønster og udbredt mikroskopisk submucosal infiltration. GTV og CTV defineres ud fra ILROG guidelines.

Dosis:

- ENKTL er radiosensitiv, men mindre end B-celle lymfomer.
- 50 Gy er tilstrækkelig til patienter, der opnår komplet respons efter kemoterapi.
- Ved restsygdom, relaps eller progression efter kemoterapi, anbefales en dosis på 50-60 Gy.
- Ved indikation for profylaktisk bestråling af regionale lymfeknuder er dosis: 40-45Gy.

PTCL-NOS og TFHL og ALCL (36, 115-117).

- Konsoliderende strålebehandling overvejes til alle patienter med tidlig stadium ALCL og til patienter med PTCL-NOS i tidlig stadier og respons på første linje kemoterapi. (IV, B)
- Target: svarende til ISRT principper
- Dosis: 30-40 Gy/15-20fr
- Der er ingen prospektive data om effekten af konsoliderende strålebehandling hos patienter med nodal PTCL. De eksisterende data er således primært baseret på retrospektive studier.
- Data fra Nordic Lymphoma Epidemiology Group støtter rollen af konsoliderende stråleterapi efter 3-4 CHOP (-like) kemoterapi hos patienter med PTCL i tidlige stadier. I et retrospektivt studie var strålebehandling associeret med signifikant forlængelse af PFS (36).

- Et kohorte studie fra Holland viste signifikant øget OS hos patienter der fik kombineret behandlingsmodalitet i forhold til patienter som enten fik kemobehandling eller strålebehandling alene. I kohorten var der patienter med stadium I (E) ALCL, AITL og PTCL NOS (115).
- I et registerstudie fra USA fandt man signifikant bedre OS hos patienter med tidlig stadium PTCL-NOS, hvis stråleterapi var tillagt til behandlingsforløbet i forhold til kemoterapi alene (116).
- Hos patienter med ALK (-) PTCL har et registerstudie fra USA vist øget overlevelse hvis stråleterapi indgik i behandlingsforløbet, sammenlignet med kemoterapi alene. Der blev ikke påvist lignende effekt hos patienter med ALK (+) PTCL (36).

BIA-ALCL

- Anbefalingen om anvendelsen af strålebehandlingen ved BIA-ALCL er baseret på ekspert konsensus, der er ingen prospektive data (52).
- Stråleterapi anbefales (i) ved stadium I sygdom og (ii) ved stadium II efter kirurgi eller ved residual sygdom efter kirurgi. (A)
- Target: svarende til ISRT principper
- Dosis: 30 Gy/15 fr

iTLPD-GI og iNKLPD-GI

- ISRT overvejes til lokaliseret solitær læsion med symptomer, fx på grund af begyndende ulceration. (IV, C). Anbefalingen er baseret på EHA-ESMO CPG for PTCL (54).

Anbefaling 17: Understøttende behandling (B-D)

Forbehandling	Ældre patienter (≥60 år) og yngre med stor tumorbyrde kan have gavn af forbehandling med prednisolon 100 mg p.o. dagligt i 5-7 dage (B)
G-CSF	Ved anvendelse af CHOEP gives G-CSF (depot) uanset alder. Til ældre (≥60 år) anbefales G-CSF (depot) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer **(**B).
Pneumocystis jirovecii profylakse	Ved anvendelse af CHOEP anbefales sulfotrim profylakse uanset alder. Til ældre (≥60 år) anbefales sulfotrim profylakse til alle (C).
Herpes profylakse	Ved anvendelse af CHOEP, samt en række mere intensive regimer anbefales valaciclovir profylakse uanset alder. Til ældre (≥60 år) anbefales valaciclovir profylakse uanset behandlingsregime (C).
Kalk og D-vitamin	Kalk og D-vitamin anbefales under prednisolon behandling (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne vedrørende "Understøttende behandling" er ikke PTCL-specifikke og anvendes også ved andre typer aggressive lymfomer.
Forbehandling med vincristin og prednisolon blev anbefalet af DSHNHL til ældre, da man observerede en bedring i performance status inden opstart af kemoterapi. Denne effekt kan udnyttes hos ældre inden behandling ved skønnet behov samt hos yngre med stor tumorbyrde, hvor reduktion af tumormængde kunne reducere risiko for tumorlyse. G-CSF er obligatorisk ved 14-dages regimerne og mere intensive regimer uanset alder. G-CSF anbefales også som primær profylakse til alle ældre (>60 år) ved CHOP eller mere intensive behandlingsregimer (118). Derudover kan G-CSF anvendes som sekundær profylakse ved fare for potentielt livstruende infektioner eller for at kunne opretholde behandlingskadence og behandlingsdosis. Pneumocystis jirovecii ses oftere under 14-dages end 21-dages regimer. Sulfotrim profylakse anbefales derfor til alle under CHO(E)P-14 uanset alder. Til ældre (>60 år) anbefales sulfotrim profylakse også under CHO(E)P-21 (119). 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 (120). 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 (121). 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. (122). 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 (123). Under behandling med systemisk glukokortikoidbehandling har patienter en øget risiko for osteoporose og knoglefrakturer. Derfor bør daglig indtagelse af calcium på minimum 800 mg og vitamin D 20-40 mikrogram sikres. To danske studier har vist, at DLBCL pt. er i øget risiko for osteoporotiske hændelser under/efter 1. linjebehandling med R-CHOP (124).

Anbefaling 18: Responsevaluering og follow-up

Responsevaluering - Interim	En interim evaluering, om mulig med PET/CT, anbefales for at vurdere om der er tegn på behandlingssensitivitet (B).
Responsevaluering - EOT	PET/CT, anbefales ved EOT evt. suppleret med KM biopsi, hvis der var KM infiltration ved sygdomsdebut (B).
Follow-up	Follow-up bør omfatte sygehistorie og objektiv undersøgelse og kan gennemføres hver 3. måned i de første 2 år og hver 6. måned i yderligere 1 år (C). Patienter, der har gennemgået auto-HSCT følges med kvartalskontroller i 2 år og med halvårlige kontroller i yderligere 3 år (C). Patienter behandlet med allo-HSCT,følger de lokale retningslinjer for alloHSCT (A).

Follow-up – Billeddiagnostik	Hos patienter i CR ved EOT anbefales ikke rutinemæssig anvendelse af efterfølgende billeddiagnostik (fx PET/CT eller diagnostisk CT) (C).
Follow-up – EBV-DNA	EBV DNA monitorering anbefales for patienter med ENKTL (A) og kan anvendes on a 'case-by-case' basis hos andre PTCL patienter med cirkulerende EBV DNA ved diagnosetidspunktet (C).

Litteratur og evidensgennemgang

De fleste tilbagefald sker inden for de første 2 år efter behandlingen, men sene tilbagefald medfører også en øget dødelighed efter 2 år. Der er ingen videnskabelig dokumentation for optimal opfølgning. En tidligere asiatisk-amerikansk undersøgelse nåede frem til en lignende konklusion, hvilket tyder på begrænset værdi for rutinemæssig billeddannelse til påvisning af tilbagefald, især i nodal PTCL (125).

Overvågningen af EBV DNA anbefales ved ENKTCL, men anbefales ellers ikke som standardprocedure til patienter med nodal PTCL og cirkulerende EBV-DNA ved diagnose, da værdien ikke er afklaret (126).

4. Referencer

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Ed. 4 ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017 2017.
2. 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.
3. 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.
4. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008;26(25):4124-30.
5. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood. 2014;124(10):1570-7.
6. de Leval L, Gaulard P, Dogan A. A practical approach to the modern diagnosis and classification of T- and NK-cell lymphomas. Blood. 2024;144(18):1855-72.
7. Shustov A, Cabrera ME, Civallero M, Bellei M, Ko YH, Manni M, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. Blood Adv. 2021;5(3):640-8.
8. Administration FaD. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma 2023 [Available from: https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma.
9. de Boer M, Hauptmann M, Hijmering NJ, van Noesel CJM, Rakhorst HA, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Increased prevalence of BRCA1/2 mutations in women with macrotextured breast implants and anaplastic large cell lymphoma of the breast. Blood. 2020;136(11):1368-72.
10. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;83(2):283-92.
11. Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. Blood. 2020;136(18):2018-26.
12. Langerak AW, Groenen PJ, Brüggemann M, Beldjord K, Bellan C, Bonello L, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. Leukemia. 2012;26(10):2159-71.
13. Stewart JP, Gazdova J, Darzentas N, Wren D, Proszek P, Fazio G, et al. Validation of the EuroClonality-NGS DNA capture panel as an integrated genomic tool for lymphoproliferative disorders. Blood Adv. 2021;5(16):3188-98.
14. Syrykh C, Gorez P, Péricart S, Grand D, Escudié F, Cabarrou B, et al. Molecular diagnosis of T-cell lymphoma: a correlative study of PCR-based T-cell clonality assessment and targeted NGS. Blood Adv. 2021;5(22):4590-3.
15. Ondrejka SL, Amador C, Climent F, Ng SB, Soma L, Zamo A, et al. Follicular helper T-cell lymphomas: disease spectrum, relationship with clonal hematopoiesis, and mimics. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2023;483(3):349-65.
16. Xie Y, Jaffe ES. How I Diagnose Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. Am J Clin Pathol. 2021;156(1):1-14.
17. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2014;123(19):2915-23.

18. Nicolae A, Bouilly J, Lara D, Fataccioli V, Lemonnier F, Drieux F, et al. Nodal cytotoxic peripheral T-cell lymphoma occurs frequently in the clinical setting of immunodysregulation and is associated with recurrent epigenetic alterations. Mod Pathol. 2022;35(8):1126-36.
19. Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. J Clin Oncol. 2012;30(32):3939-46.
20. Ravindran A, Feldman AL, Ketterling RP, Dasari S, Rech KL, McPhail ED, et al. Striking Association of Lymphoid Enhancing Factor (LEF1) Overexpression and DUSP22 Rearrangements in Anaplastic Large Cell Lymphoma. Am J Surg Pathol. 2021;45(4):550-7.
21. Magnusson M, Beath K, Cooter R, Locke M, Prince HM, Elder E, et al. The Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand Confirms the Highest Risk for Grade 4 Surface Breast Implants. Plast Reconstr Surg. 2019;143(5):1285-92.
22. Lyapichev KA, Pina-Oviedo S, Medeiros LJ, Evans MG, Liu H, Miranda AR, et al. A proposal for pathologic processing of breast implant capsules in patients with suspected breast implant anaplastic large cell lymphoma. Mod Pathol. 2020;33(3):367-79.
23. Jaffe ES, Ashar BS, Clemens MW, Feldman AL, Gaulard P, Miranda RN, et al. Best Practices Guideline for the Pathologic Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38(10):1102-11.
24. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, Chng WJ, Lim ST, Hong H, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016;17(3):389-400.
25. Cho J, Kim SJ, Park S, Yoo KH, Ki CS, Ko Y, et al. Significance of circulating Epstein-Barr virus DNA monitoring after remission in patients with extranodal natural killer T cell lymphoma. Ann Hematol. 2018;97(8):1427-36.
26. Johnson WT, Ganesan N, Epstein-Peterson ZD, Moskowitz AJ, Stuver RN, Maccaro CR, et al. TP53 mutations identify high-risk events for peripheral T-cell lymphoma treated with CHOP-based chemotherapy. Blood Adv. 2023;7(17):5172-86.
27. Maura F, Dodero A, Carniti C, Bolli N, Magni M, Monti V, et al. CDKN2A deletion is a frequent event associated with poor outcome in patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS). Haematologica. 2021;106(11):2918-26.
28. Herek TA, Bouska A, Lone W, Sharma S, Amador C, Heavican TB, et al. DNMT3A mutations define a unique biological and prognostic subgroup associated with cytotoxic T cells in PTCL-NOS. Blood. 2022;140(11):1278-90.
29. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2010;116(18):3418-25.
30. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol. 2012;30(25):3093-9.
31. Brink M, Meeuwes FO, van der Poel MWM, Kersten MJ, Wondergem M, Mutsaers P, et al. Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. Blood. 2022;140(9):1009-19.
32. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(1):106-13.
33. García-Sancho AM, Bellei M, López-Parra M, Gritti G, Cortés M, Novelli S, et al. Autologous stem-cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multicenter GELTAMO/FIL study. Haematologica. 2022;107(11):2675-84.

34. Baek DW, Moon JH, Lee JH, Kang KW, Lee HS, Eom HS, et al. Real-world data of long-term survival in patients with T-cell lymphoma who underwent stem cell transplantation. Blood Cancer J. 2023;13(1):95.
35. Ludvigsen Al-Mashhadi A, Cederleuf H, Kuhr Jensen R, Holm Nielsen T, Bjerregård Pedersen M, Bech Mortensen T, et al. Outcome of limited-stage peripheral T-Cell lymphoma after CHOP(-like) therapy: A population based study of 239 patients from the Nordic lymphoma epidemiology group. Am J Hematol. 2023;98(3):388-97.
36. Chen Z, Huang H, Li X, Fang X, Wang Z, Hong H, et al. Chemotherapy Plus Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. Front Oncol. 2021;11:607145.
37. Meeuwes FO, Brink M, Plattel W, Van der Poel MWM, Kersten MJ, Wondergem M, et al. Outcome of combined modality treatment in first-line for stage I(E) peripheral T-cell lymphoma; a nationwide population-based cohort study from the Netherlands. Haematologica. 2024;109(4):1163-70.
38. Zhang XM, Li YX, Wang WH, Jin J, Wang SL, Liu YP, et al. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2013;90(3):195-201.
39. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon til behandling af systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom. 2021. Report No.: Dokument nr. 105486.
40. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10168):229-40.
41. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2022;33(3):288-98.
42. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. Br J Haematol. 2017;178(5):739-46.
43. Sibon D, Nguyen DP, Schmitz N, Suzuki R, Feldman AL, Gressin R, et al. ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma in adults: an individual patient data pooled analysis of 263 patients. Haematologica. 2019;104(12):e562-e5.
44. Herrera AF, Zain J, Savage KJ, Feldman T, Brammer JE, Chen L, et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone followed by brentuximab vedotin consolidation in CD30-positive peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol. 2024;11(9):e671-e81.
45. Savage KJ, Horwitz SM, Advani R, Christensen JH, Domingo-Domenech E, Rossi G, et al. Role of stem cell transplant in CD30+ PTCL following frontline brentuximab vedotin plus CHP or CHOP in ECHELON-2. Blood Adv. 2022;6(19):5550-5.
46. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood. 2014;124(9):1473-80.
47. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, Ketterling RP, Bedroske PP, Luoma IM, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. Blood. 2017;130(4):554-7.
48. Onaindia A, de Villambrosía SG, Prieto-Torres L, Rodríguez-Pinilla SM, Montes-Moreno S, González-Vela C, et al. DUSP22-rearranged anaplastic lymphomas are characterized by specific morphological features and a lack of cytotoxic and JAK/STAT surrogate markers. Haematologica. 2019;104(4):e158-e62.

49. Sibon D, Bisig B, Bonnet C, Poullot E, Bachy E, Cavalieri D, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with DUSP22 rearrangement has distinctive disease characteristics with better progression-free survival: a LYSA study. Haematologica. 2023;108(6):1590-603.
50. Hapgood G, Ben-Neriah S, Mottok A, Lee DG, Robert K, Villa D, et al. Identification of high-risk DUSP22-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. Br J Haematol. 2019;186(3):e28-e31.
51. Qiu L, Tang G, Li S, Vega F, Lin P, Wang SA, et al. DUSP22 rearrangement is associated with a distinctive immunophenotype but not outcome in patients with systemic ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. Haematologica. 2023;108(6):1604-15.
52. Turton P, El-Sharkawi D, Lyburn I, Sharma B, Mahalingam P, Turner SD, et al. UK Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group. Br J Haematol. 2021;192(3):444-58.
53. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(2):160-8.
54. d'Amore F FM, deLeval L et al. . Peripheral T- and natural killer-cell lymphomas: ESMO–EHA Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. (in press).
55. Lee Y, Song SE, Yoon ES, Bae JW, Jung SP. Extensive silicone lymphadenopathy after breast implant insertion mimicking malignant lymphadenopathy. Ann Surg Treat Res. 2017;93(6):331-5.
56. Bautista-Quach MA, Nademanee A, Weisenburger DD, Chen W, Kim YS. Implant-associated primary anaplastic large-cell lymphoma with simultaneous involvement of bilateral breast capsules. Clin Breast Cancer. 2013;13(6):492-5.
57. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. J Clin Oncol. 2014;32(2):114-20.
58. Klebaner D, Koura D, Tzachanis D, Ball ED, Horwitz S, Goodman AM. Intensive Induction Therapy Compared With CHOP for Hepatosplenic T-cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(7):431-7.e2.
59. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, Faderl S, Jones D, Ferrajoli A, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. J Clin Oncol. 2009;27(32):5425-30.
60. Tanase A, Schmitz N, Stein H, Boumendil A, Finel H, Castagna L, et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia. 2015;29(3):686-8.
61. Kwong YL, Anderson BO, Advani R, Kim WS, Levine AM, Lim ST. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. Lancet Oncol. 2009;10(11):1093-101.
62. Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, Li ZP, Li M, Zhou L, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(1):166-74.
63. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. J Clin Oncol. 2012;30(32):4044-6.
64. Kwong YL, Kim SJ, Tse E, Oh SY, Kwak JY, Eom HS, et al. Sequential chemotherapy/radiotherapy was comparable with concurrent chemoradiotherapy for stage I/II NK/T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2018;29(1):256-63.

65. Bi XW, Li YX, Fang H, Jin J, Wang WH, Wang SL, et al. High-dose and extended-field intensity modulated radiation therapy for early-stage NK/T-cell lymphoma of Waldeyer's ring: dosimetric analysis and clinical outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(5):1086-93.
66. Liu WJ, Wang H, Peng XW, Wang WD, Liu NW, Wang Y, et al. Asparagine synthetase expression is associated with the sensitivity to asparaginase in extranodal natural killer/T-cell lymphoma in vivo and in vitro. Onco Targets Ther. 2018;11:6605-15.
67. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. J Clin Oncol. 2011;29(33):4410-6.
68. Li X, Cui Y, Sun Z, Zhang L, Li L, Wang X, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. Clin Cancer Res. 2016;22(21):5223-8.
69. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, Audrain M, Suarez F, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood. 2011;117(6):1834-9.
70. Wei W, Wu P, Li L, Zhang ZH. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Hematology. 2017;22(6):320-9.
71. Tian XP, Cai J, Xia Y, Zhang YC, Wang L, Liu PP, et al. First-line sintilimab with pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin in advanced extranodal natural killer/T cell lymphoma (SPIRIT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2024;11(5):e336-e44.
72. Fox CP, Boumendil A, Schmitz N, Finel H, Luan JJ, Sucak G, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for extra-nodal NK/T lymphoma in patients from the Western hemisphere: a study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Leuk Lymphoma. 2015;56(12):3295-300.
73. Kanate AS, DiGilio A, Ahn KW, Al Malki M, Jacobsen E, Steinberg A, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a CIBMTR analysis. Br J Haematol. 2018;182(6):916-20.
74. Philippe Walter L, Couronné L, Jais JP, Nguyen PD, Blaise D, Pigneux A, et al. Outcome after hematopoietic stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T-Cell lymphoma, nasal type: A French study from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Am J Hematol. 2021;96(7):834-45.
75. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood. 2010;115(18):3664-70.
76. Sibon D, Khater S, Bruneau J, Brouzes C, Lhermitte L, Molina TJ, et al. The EatI-001 Trial: Results of a Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin and CHP Followed By Consolidation with High-Dose Therapy - Autologous Stem-Cell Transplantation (HDT-ASCT) in the Frontline Treatment of Patients with Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. Blood. 2021;138:136.
77. van Gils T, Nijeboer P, van Waesberghe JHT, Coupé VM, Janssen K, Zegers JA, et al. Splenic volume differentiates complicated and non-complicated celiac disease. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):374-9.
78. Elli L, Soru P, Roncoroni L, Rossi FG, Ferla V, Baldini L, et al. Clinical features of type 1 and 2 refractory celiac disease: Results from a large cohort over a decade. Dig Liver Dis. 2023;55(2):235-42.
79. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583-613.

80. Tack GJ, Wondergem MJ, Al-Toma A, Verbeek WH, Schmittel A, Machado MV, et al. Auto-SCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. Bone Marrow Transplant. 2011;46(6):840-6.
81. Tan S, De Leval L. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Digestive System Tumours. Vol. 1. 5th ed. Lyon, France: IARC; 2019. p. 390-2.
82. Veloza L, Cavalieri D, Missiaglia E, Ledoux-Pilon A, Bisig B, Pereira B, et al. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma comprises morphologic and genomic heterogeneity impacting outcome. Haematologica. 2023;108(1):181-95.
83. Pfister SX, Markkanen E, Jiang Y, Sarkar S, Woodcock M, Orlando G, et al. Inhibiting WEE1 Selectively Kills Histone H3K36me3-Deficient Cancers by dNTP Starvation. Cancer Cell. 2015;28(5):557-68.
84. Nishimura MF, Nishimura Y, Nishikori A, Yoshino T, Sato Y. Primary Gastrointestinal T-Cell Lymphoma and Indolent Lymphoproliferative Disorders: Practical Diagnostic and Treatment Approaches. Cancers (Basel). 2021;13(22).
85. Carbonnel F, d'Almagne H, Lavergne A, Matuchansky C, Brouet JC, Sigaux F, et al. The clinicopathological features of extensive small intestinal CD4 T cell infiltration. Gut. 1999;45(5):662-7.
86. Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, Derrieux C, Verkarre V, Macintyre E, et al. Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(4):599-608.e1.
87. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. J Clin Oncol. 2012;30(6):631-6.
88. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2492-9.
89. Shi Y, Dong M, Hong X, Zhang W, Feng J, Zhu J, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2015;26(8):1766-71.
90. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011;29(9):1182-9.
91. Bachy E, Camus V, Thieblemont C, Sibon D, Casasnovas RO, Ysebaert L, et al. Romidepsin Plus CHOP Versus CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA). J Clin Oncol. 2022;40(3):242-51.
92. Horwitz SM, Koch R, Porcu P, Oki Y, Moskowitz A, Perez M, et al. Activity of the PI3K-δ,γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma. Blood. 2018;131(8):888-98.
93. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. J Clin Oncol. 2013;31(1):104-10.
94. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann Oncol. 2010;21(4):860-3.
95. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. Blood. 2014;123(20):3095-100.
96. Aubrais R, Bouabdallah K, Chartier L, Herbaux C, Banos A, Brice P, et al. Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA group. Blood Adv. 2023;7(19):5733-42.

97. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. Leuk Lymphoma. 2007;48(3):521-5.
98. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C, Thieblemont C, Quach H, Delarue R, et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. Eur J Cancer. 2013;49(13):2869-76.
99. Toumishey E, Prasad A, Dueck G, Chua N, Finch D, Johnston J, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. Cancer. 2015;121(5):716-23.
100. Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, Tournillhac O, Cheminant M, Sarkozy C, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood. 2018;132(21):2305-9.
101. Dupuis J, Bachy E, Morschhauser F, Cartron G, Fukuhara N, Daguindau N, et al. Oral azacitidine compared with standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular helper T-cell lymphoma (ORACLE): an open-label randomised, phase 3 study. Lancet Haematol. 2024;11(6):e406-e14.
102. Yoon SE, Cho J, Kim YJ, Kim SJ, Kim WS. Real-World Efficacy of 5-Azacytidine as Salvage Chemotherapy for Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022;22(11):e972-e80.
103. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012;30(18):2190-6.
104. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2014;7:24.
105. Bossi E, Aroldi A, Brioschi FA, Steidl C, Baretta S, Renso R, et al. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. Am J Hematol. 2020;95(12):E319-e21.
106. Fukano R, Mori T, Sekimizu M, Choi I, Kada A, Saito AM, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. Cancer Sci. 2020;111(12):4540-7.
107. Fischer M, Moreno L, Ziegler DS, Marshall LV, Zwaan CM, Irwin MS, et al. Ceritinib in paediatric patients with anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies: an open-label, multicentre, phase 1, dose-escalation and dose-expansion study. Lancet Oncol. 2021;22(12):1764-76.
108. Knörr F, Brugières L, Pillon M, Zimmermann M, Ruf S, Attarbaschi A, et al. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. J Clin Oncol. 2020;38(34):3999-4009.
109. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, Kim SJ, Poon LM, Mow B, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. Blood. 2017;129(17):2437-42.
110. Chan TSY, Li J, Loong F, Khong PL, Tse E, Kwong YL. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety. Ann Hematol. 2018;97(1):193-6.
111. Marouf A, Chaubard S, Michot JM, Rossignol J, Golfier C, Allangba O, et al. S226: Efficacy of anti-PD1 therapy in relapsed or ref ractory extranodal NK/T cell lymphomas: A matched cohort analysis from the LYSA. HemaSphere. 2023;7(S3):e41118bf.
112. Wang JJ, Dong M, He XH, Li YX, Wang WH, Liu P, et al. GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin) Is Highly Effective and Well-Tolerated for Newly Diagnosed Stage IV and Relapsed/Refractory Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type. Medicine (Baltimore). 2016;95(6):e2787.
113. Kim HK, Moon SM, Moon JH, Park JE, Byeon S, Kim WS. Complete remission in CD30-positive refractory extranodal NK/T-cell lymphoma with brentuximab vedotin. Blood Res. 2015;50(4):254-6.

114. Qi SN, Li YX, Specht L, Oguchi M, Tsang R, Ng A, et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Nasal-Type NK/T-cell Lymphoma: Risk-Adapted Therapy, Target Volume, and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110(4):1064-81.
115. 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.
116. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;107(5):909-33.
117. Rodríguez-López JL, Patel AK, Balasubramani GK, Glaser SM, Beriwal S, Vargo JA. Treatment selection and survival outcomes in Early-Stage peripheral T-Cell lymphomas: does anaplastic lymphoma kinase mutation impact the benefit of consolidative radiotherapy? Leuk Lymphoma. 2021;62(3):538-48.
118. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v248-51.
119. 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.
120. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. Br J Cancer. 2017;116(12):1643-51.
121. Goenaga Vazquez Y, Cabanillas F, Concepcion JR, Diaz Miranda OL. Incidence and Risk Factors for Developing Herpes Zoster Among a Cohort of Patients Diagnosed With Lymphoma at a Community Cancer Center. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(3):e153-e8.
122. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. Viruses. 2023;15(2).
123. 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.
124. Baech J, Hansen SM, Jakobsen LH, Ovlisen AK, Severinsen MT, Brown PN, et al. Increased risk of osteoporosis following commonly used first-line treatments for lymphoma: a Danish Nationwide Cohort Study. Leuk Lymphoma. 2020;61(6):1345-54.
125. Rutherford SC. Surveillance scanning in lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2019;17(6):352-9.
126. Yan Z, Yao Z, Wang H, Yao S, Wang X, Gao Y, et al. Plasma EBV-DNA and peripheral blood mononuclear cell EBV-DNA have disparate clinical relevance in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. J Clin Virol. 2022;157:105320.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (udført i 2024)
Relevante artikler er gennemgået af arbejdsgruppen. Denne retningslinje har bl.a. også taget afsæt i den netop udarbejdede ESMO-EHA Clinical Practice Guideline (2025 – Ann Oncol in press)

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 PTCL udvalget under DLG. Der er ud fra den angivne evidens vurderet fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger.

Interessentinvolvering

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

Høring

Denne retningslinje forventes præsenteret til DLG plenum i maj 2025.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Bestyrelsen Dansk Lymfomgruppe, December 2024

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 11. december 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne er ikke forbundet med betydelige merudgifter.

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:

- Francesco d'Amore (Formand), Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
  Research support: Servier (institutional); Clinical trial implementation fees: Genmab (institutional)
- Martin Bjerregård Pedersen, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
  Interessekonflikter: Ingen
- Tamás Lörincz, Onkologisk afdeling, Aalborg
  interessekonflikter : Ingen.
- Jacob Madsen, Hæmatologisk afdeling, Ålborg
  interessekonflikter Ingen.
- Peter Brændstrup, Hæmatologisk afdeling, Odense
  interessekonflikter: Ingen
- Rasmus Bo Dahl-Sørensen , Hæmatologisk Afdeling, Roskilde
  Interessekonflikter: Ingen
- Lise Mette Rahbek Gjerdrum, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
  Consultancy fees fra Kyowa Kirin
- Peter de Nully Brown, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
  Interessekonflikter: Consultancy fees fra Roche, Gilead, BMS og Abbvie
- Dorte Tholstrup, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
  Interessekonflikter: Ingen

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

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DLG i december 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra LYFO i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer, inklusiv PTCL, 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 frem er følgende søgestreng benyttet i pubmed: *("Peripheral T-cell Lymphoma "[Mesh] OR "T-cell lymphoma"[ti] OR "PTCL"[ti] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Danish[lang]))) AND Nodal AND Extranodal NOT Cutaneous NOT Leukemic*

Denne søgning resulterede i 717 referencer, som er gennemgået af medlemmer af arbejdsgruppen: Dette resulterede i 136 relevante studier som er inkluderet i referencelisten.

Bilag 2 - Forkortelser

5-AZA	Azacitidin
18F-FDG	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose
auto-HSCT	Hæmopoietisk stamcelle transplantation med autologe celler
allo-HSCT	Hæmopoietisk stamcelle transplantation med donorceller.
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma
AITL	Angioimmunoblastisk T-celle lymfom
BIA	Brystimplantat-associeret
BV	Brentuximab-vedotin
CD	Cluster of differentiation
CHOP	Cyclofosfamid, adriamycin, oncovin, prednison
CHOEP	Cyklofosfamid, adriamycin, oncovin, etoposid, prednison
CHP	Cyclofosfamid, adriamycin, prednisone
CNS	Central nervous system
CR	Complete remission
CTV	Clinical target volume
DDGP	Cisplatin, dexamethasone, gemcitabine, pegaspargase
DFS	Disease-free survival
DHAP	Dexametason, cytarabin, cisplatin
DS	Deauville scala (1-5)
EATL	Enteropati-associeret T-celle lymfom
EBER	Epstein–Barr encoding region
EBV	Epstein-Barr virus
ECOG performance status	Eastern Oncology Group performance status
ENKTL	Extranodal natural killer- or T-cell lymphoma
EOT	end-of-treatment
GDP	Gemcitabin, dexametason, cisplatin
GemOx	Gemcitabin, oxilaplatin
GI	Gastrointestinal
GTV	Gross tumor volume
Allo-HSCT	Allogen hæmatopoietisk stamcelle transplantation
Auto-HSCT	Autolog hæmatopoietisk stamcelle transplantation
HSCT	Hæmatopoietisk stamcelle transplantation
HSTCL	Hepatosplenic T-cell lymphoma
ICC	International Consensus Classifikation
ICE	Ifosfamid, etoposid og cytarabin
IEL	Intraepiteliale lymfocytter
IHC	Immunohistokemi

IL-NOS	Intestinalt lymfom – not otherwise spicified
ILROG:	International Lymphoma Radiation Oncology Group
iNKLPD	Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract
IPI	International prognostisk index
ISRT	Involved site radiation therapy
iTLPD	Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract
IVAC	ifosfamid, etoposid, cytarabin
KM	Knoglemarvsundersøgelse
LDH	Serum lactate dehydrogenase
MDT	Multidisciplinær konference
MEITL	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
MR	Magnetisk resonans
mSMILE	modified Dexamethasone, methotrexate, ifosfamid, asparaginase, etoposide
NK	Natural killer
NOS	Not otherwise specified
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PET	Positron-emission tomography
PFS	Progressionsfri overlevelse
PR	Partielt respons
PTCL	Perifere T-celle lymfomer
R/R	Relaps og/eller refraktær
TCL	T-celle lymfom
TCR	T-celle receptor
TFH	Follicular helper T cell
TFHL	Follicular helper T-cell derived lymphoma
TNM	Sygdomsstadie defineret iht tumor (T), lymfeknuder (N) og metastaser (M)
Type-II RCD	Type II refractory coeliac disease

Bilag 3: Classification of mature T- and NK-cell neoplasms according to the WHO-HAEM4R (2017) and the ICC and WHO-HAEM5 (2022) (1-3)

[NB: Tabelsektioner med PTCL undertyper omfattet af denne retningslinje er fremhævet]

WHO-HAEM4R 2017	**ICC 2022**	**WHO-HAEM5 2022**
T-cell prolymphocytic leukaemia	T-cell prolymphocytic leukaemia	T-prolymphocytic leukaemia
T-cell large granular lymphocytic leukaemia	T-cell large granular lymphocytic leukaemia	T-large granular lymphocytic leukaemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells	*Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*	NK-large granular lymphocytic leukaemia
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	Adult T-cell leukaemia/lymphoma	Adult T-cell leukaemia/lymphoma
EBV-positive T-cell/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood • Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder • Severe mosquito bite allergy • Chronic active EBV infection of T- and NK-cell type, systemic form • Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	EBV-positive T-cell/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood • Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder ○ Classic type ○ Systemic type • Severe mosquito bite allergy • Chronic active EBV disease, systemic (T-cell and NK-cell phenotype) • Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood	EBV-positive T- and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas of childhood • Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder • Severe mosquito bite allergy • Systemic chronic active EBV disease • Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood
Aggressive NK-cell leukaemia	Aggressive NK-cell leukaemia	Aggressive NK-cell leukaemia
Not listed as an entity, subtype of peripheral T-cell lymphoma, NOS	*Primary nodal EBV-positive T-cell/NK-cell lymphoma*	EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma

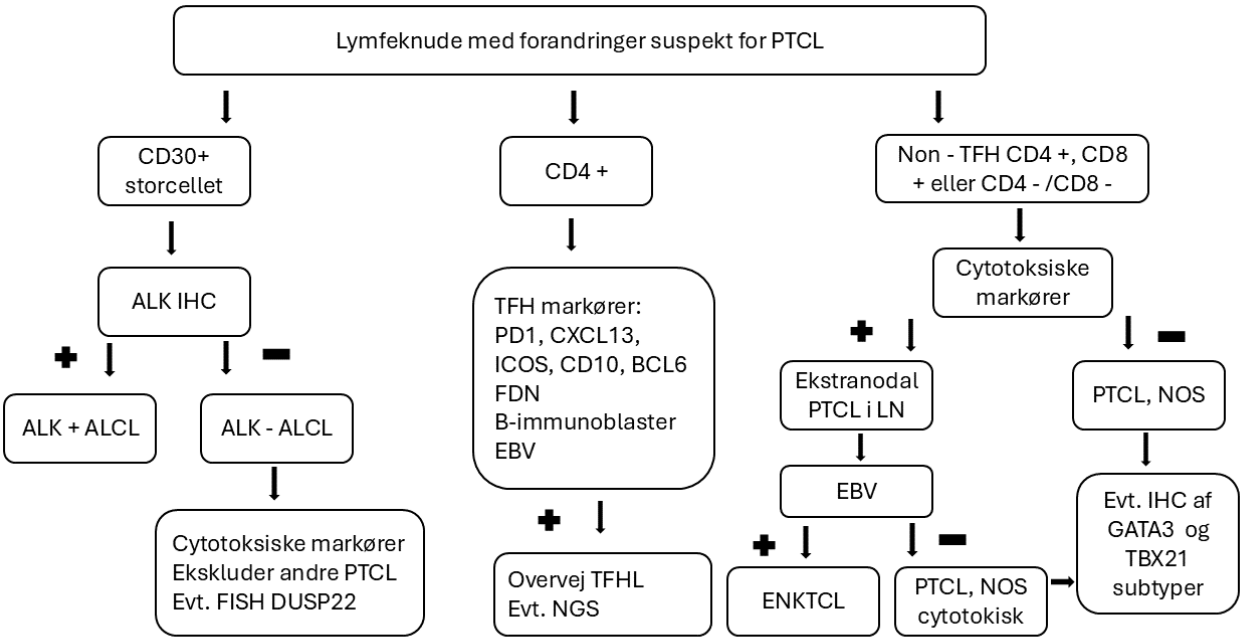
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	Extranodal NK/T-cell lymphoma
Enteropathy-associated T-cell lymphoma • Not listed as an entity	Enteropathy-associated T-cell lymphoma • Type II refractory coeliac disease	Enteropathy-associated T-cell lymphoma • Not listed as an entity
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
Intestinal T-cell lymphoma, NOS	Intestinal T-cell lymphoma, NOS	Intestinal T-cell lymphoma, NOS
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract	Indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract	Indolent T-cell lymphoma of the GI tract
Not listed	Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract	Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract
Hepatosplenic T-cell lymphoma	Hepatosplenic T-cell lymphoma	Hepatosplenic T-cell lymphoma
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Sézary syndrome	Sézary syndrome	Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders • Lymphomatoid papulosis • Primary cutaneous ALCL	Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders • Lymphomatoid papulosis • Primary cutaneous ALCL	Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder: lymphomatoid papulosis Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder: primary cutaneous ALCL
Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	Primary cutaneous CD4+ small or medium T-cell lymphoproliferative disorder
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma	Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma	Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma	Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoproliferative disorder	Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoproliferative disorder
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Not listed	Not listed	Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	Peripheral T-cell lymphoma, NOS	Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Nodal lymphomas of T follicular helper origin Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	TFHL • TFHL, angioimmunoblastic type (angioimmunoblastic T-cell lymphoma) • TFHL, follicular type • TFHL, NOS	Nodal TFHL Nodal TFHL, angioimmunoblastic type
Follicular T-cell lymphoma		Nodal TFHL lymphoma, follicular type
Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype		Nodal TFHL, NOS
ALCL lymphoma, ALK-positive	ALCL, ALK-positive	ALK-positive ALCL
ALCL lymphoma, ALK-negative	ALCL, ALK-negative	ALK-negative ALCL
Breast implant-associated ALCL	Breast implant-associated ALCL	Breast implant-associated ALCL

Entities are grouped and listed according to the order in which they appear in the ICC 2022. Italics indicate the provisional entities in the WHO-HAEM4R 2017 and ICC 2022.

ALCL, anaplastic large cell lymphoma; ALK, anaplastic lymphoma kinase; CD, cluster of differentiation; EBV, Epstein–Barr virus; GI, gastrointestinal; ICC, International Consensus Classification; NK, natural killer; NOS, not otherwise specified; TFHL, follicular helper T-cell derived lymphoma; WHO-HAEM4R, World Health Organization classification of lymphoid and haematopoietic neoplasms, revised fourth edition; WHO-HAEM5, World Health Organization classification of lymphoid and haematopoietic neoplasms, fifth edition.

Bilag 4: Algoritme for mulig tilgang til diagnostisk udredning af nodal PTCL baseret på morfologi og immunhistokemiske fund



Bilag 5: Immunophenotypical markers and genetic molecular studies useful for the diagnosis of PTCLs

Antigens	**Diagnostic utility**	**Interpretation and comments**
Pan-T-cell antigens: CD2, CD3, CD5, CD7, CD43	Identification of T-cell (or NK-cell) populations Loss of T-cell antigen expression is a phenotypic marker of clonality	Extensive loss of T-cell antigens and possibly null immunophenotype in ALCL
CD4 and CD8	Characterisation of T-cell proliferations according to the CD4+ CD8− or CD4− CD8+ lineages	Double negative expression may indicate γδ or NK cells, or aberrant phenotype in mature αβ T cells, usually indicative of malignancy
TCRβ and TCRδ chains	Identification of TCRαβ versus TCRγδ T cells	Most nodal PTCLs derive from TCRαβ T cells PTCL may show TCR downregulation, double negative or double positive TCRβ and TCRδ phenotypes
Cytotoxic molecules: TIA1, perforin, granzyme B	Identification of a non-activated (TIA1-positive) or activated (perforin-positive or granzyme B-positive) cytotoxic phenotype, characteristically ALCL and a subset of PTCL-NOS	Many reactive cytotoxic cells may be present in non-cytotoxic lymphomas (e.g. TFHL-AI)
TFH cell markers: PD-1, ICOS, CXCL13, CD10, BCL6	TFH immunophenotype is defined by the substantial expression of at least two and ideally three TFH markers in CD4+ cells	None of the TFH markers in isolation are sensitive or specific for TFH phenotype Substantial expression implies a level of positivity similar to that of reactive germinal centre-associated TFH cells, in a substantial proportion of the presumed neoplastic cells Other TFH markers include: CD200, CXCR5, CD57, cMAF
FDC markers: CD21, CD23	Expansion of FDC characteristic of TFHL-AI; demonstration of follicular pattern in TFHL-F	TFHL-AI pattern I has no FDC expansion

B-cell markers: CD20, CD79a, PAX5	Identification of a B-cell component or microenvironment in TFHL Abundant B cells in association with a T-cell lymphoproliferation favours a reactive over malignant process	Some PTCLs may co-express CD20 and/or other B-cell antigens PAX5 positivity in a subset of ALCLs
CD30	Activation non-lineage-specific marker Strong expression in ALCLs, heterogeneous expression in a proportion of cases in many PTCL entities, usually in a subset of the cells	Only scattered cells may be positive in small-cell and histiocyte rich variants of ALK-positive ALCL CD30 expression in bystander Reed–Sternberg-like cells in TFHL and PTCL-NOS
CD15	May be expressed in ALCL	Co-expression of CD30 and CD15 otherwise typical of classic Hodgkin lymphoma, in a subset of PTCL-NOS and in bystander HRS B cells in PTCLs
ALK	ALK-positive ALCL	Variable patterns of subcellular staining according to the partner gene of *ALK* in the fusion
CD138, κ, λ	Plasma cells May be abundant in TFHLs	Monotypic or even monoclonal plasma cells in some TFHLs
EBV	Detection mandatory to diagnose EBV-associated lymphomas EBV-positive bystander B cells in TFHLs, PTCL-NOS, ATLL	EBER *in situ* hybridisation is the gold standard for EBV detection, LMP1 IHC is less sensitive
CD56	Cytotoxic and NK cell lymphomas	
Markers of T helper cell subsets: TBX21, GATA3, CXCR3, CCR4, FOXP3	Subsets of Th1 (TBX21-positive) and Th2 (GATA3-positive) PTCL-NOS FOXP3 (Treg) expression in a subset of ATLLs	Broad range of expression of GATA3 in non-haematological malignancies and other lymphomas, including ALCLs
CD25	Alpha-chain of the IL-2 receptor, expressed on normal T regulatory cells and usually expressed at high levels in ATLL cells	
Antigen receptor gene rearrangement studies		

TRB, TRG	Monoclonal gene rearrangements in PTCLs NK- versus T-cell derivation Confirmation of malignancies in cases with minimal involvement or when morphology and immunophenotyping are not definitively conclusive of a T-cell neoplasm	No correlation with TCRαβ versus TCRγδ phenotype Monoclonal *TRB* or *TRG* rearrangements may be detected in reactive T-cell lymphoproliferations (e.g. EBV-associated)
IGH, IGK	Monoclonal gene rearrangements in general indicative of a B-cell neoplasm	Monoclonal *IGH* or *IGK* rearrangements may be detected in PTCLs with a B-cell component (TFHL)
Specific genetic alterations		
DUSP22 rearrangements	Subset (25%-30%) of ALK-negative ALCL	Also in a subset of primary cutaneous ALCLs (and rare cases of lymphomatoid papulosis)
TP63 rearrangements	Small subset (<10%) of ALK-negative ALCL and a subset of PTCL-NOS	Expression of TP63 does reliably distinguish cases with *TP63* rearrangement (*TP63*-positive) versus those without *TP63* rearrangement (may be *TP63*-positive as well)
JAK2 fusions	Subset of ALK-negative ALCL, recurrent *JAK2::STAT3* fusion in indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract	
CD28-ICOS and *CD28-CTLA4* fusions	Subset of TFH lymphomas, rare in PTCL-NOS, cutaneous lymphomas and ATLL	
RHOAG17V	Hotspot mutation in TFH lymphoma	Other *RHOA* variants occasional in TFHLs and frequent in ATLL
IDH2	Hotspot mutations at R172 residue in one third of TFHL-AI	Correlation with clear cell morphology May be targeted by IDH2 inhibitors
TET2, DNMT3	Inactivating mutations, often multiple, very frequent in TFHLs and less common in other PTCLs	Mutations also associated with clonal haematopoiesis and therefore not necessarily

		indicative of a T-cell malignancy
CD28, PLCG1, FYN, CARD11, VAV1	Gain-of-function mutations recurrent in TFHLs, ATLL and cutaneous T-cell lymphomas	
SETD2	Loss-of-function mutations and/or deletions characteristic of MEITL and HSTCL	Loss of SETD2 function translates to loss of H3K36me3 by IHC
JAK1, JAK3, STAT3, STAT5B	Gain-of-function mutations in various PTCL entities, especially frequent in primary intestinal T-cell lymphomas, HSTCL, ENKTL, ALK-negative ALCL, BIA-ALCL, leukaemic NK-cell and T-cell disorders	

AI, angioimmunoblastic; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; ALK, anaplastic lymphoma kinase; ATLL, adult T-cell leukaemia or lymphoma; BCL6, B-cell lymphoma 6; BIA, breast implant associated; CCR4, C-C chemokine receptor type 4; CD, cluster of differentiation; CXCL13, CXC chemokine ligand 13; CXCR, CXC chemokine receptor; EBER, Epstein–Barr encoding region; EBV, Epstein–Barr virus; ENKTL, extranodal natural killer- or T-cell lymphoma; F, follicular; FDC, follicular dendritic cell; FOXP3, forkhead box P3; GATA3, GATA binding protein 3; HRS, Hodgkin and Reed–Sternberg; HSTCL, hepatosplenic T-cell lymphoma; ICOS, inducible T-cell costimulator; IDH2, isocitrate dehydrogenase 2; IHC, immunohistochemistry; IL-2, interleukin-2; LMP1, latent membrane protein 1; MEITL, monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma; NK, natural killer; NOS, not otherwise specified; PAX5, paired box protein 5; PD-1, programmed cell death protein 1; PTCL, peripheral T-cell or natural killer-cell lymphoma; SETD2, SET domain containing 2; TBX21, T-box transcription factor 21; TCR, T-cell receptor; TFH, follicular helper T cell; TFHL, follicular helper T-cell derived lymphoma; Th1, type 1 T helper; Th2, type 2 T helper; TIA1, cytotoxic granule-associated RNA binding protein; Treg, regulatory T cell; TP63, tumour protein p63.

Bilag 6: TNM staging system for BIA-ALCL

ESMO-EHA Clinical Practice Guidelines for PTCL 2025 – Ann Oncol (in press)

Adapted from Clemens et al. J Clin Oncol 2016 and Turton et al. Br.J.Haematol. 2021

TNM	Description of lymphoma extent	BIA-ALCL stage	TNM stage counterpart
T [tumour extent (penetration of capsule)]			
T1	Only in the effusion or on luminal side of the capsule	IA	T1 N0 M0
T2	Superficial infiltration of the luminal side of the capsule	IB	T2 N0 M0
T3	Cell aggregates or sheets penetrate the capsule	IC	T3 N0 M0
T4	Cells infiltrate beyond the capsule	IIA	T4 N0 M0
N (node extent)			
N0	No lymph node involvement		
N1	One local or regional node involved	IIB	T1-3 N1 M0
N2	More than one local or regional node involved	III	T4 N1-2 M0
M (metastatic disease)			
M0	No involvement of distant sites		
M1	Disease present at distant sites	IV	T1-4 N0-2 M1

BIA-ALCL, breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma; TNM, tumour–node–metastasis.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, 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 RKKP