



Dansk LymfomGruppe

Årsrapport 2006

[www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)

# **Dansk LymfomGruppe (DLG)**

## **Årsrapport 2006**

### **Malignt lymfom i Danmark**

#### **Udarbejdet af:**

DLGs Registreringsudvalg:

- Peter de Nully Brown
- Francesco d' Amore
- Lars Møller Pedersen
- Leif Spange Mortensen

#### **Statistik konsulentassistance:**

Chefkonsulent Leif Spange Mortensen, UNI-C Århus

Chefkonsulent Claus Jensen, UNI-C Århus

#### **Layout:**

Par No 1 A/S, Århus

#### **Tryk:**

Scanprint A/S

© Dansk LymfomGruppe

Eftertryk tilladt med angivelse af kilde

#### **Publikationen (og evt. tidligere årsrapporter) kan rekvireres hos:**

Sekretær Hanne Lundorff

Hæmatologisk Afdeling

Århus Universitetshospital

Århus Sygehus

Tage Hansens Gade

8000 Århus C

Tlf.: 8949 7567 • Fax: 8949 7599

sek05hl@as.aaa.dk eller francesco.damore@as.aaa.dk

Publikationen findes ligeledes på DLGs hjemmeside [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)

ISBN 978-87-990133-2-6

# Index

## Forord ..... 5

## Del I ..... 7

DLGs Struktur .....	7
DLGs Bestyrelse .....	7
Oversigt over DLGs struktur .....	7
DLGs Aktiviteter .....	8
Bestyrelsesarbejde .....	8
Vedtægter .....	8
Udvalgsarbejde .....	8
Plenummøder .....	8
Årsrapport .....	8
DMCG.dk .....	9
Nordisk samarbejde .....	9
Kursusvirksomhed .....	9
Hjemmeside (www.lymphoma.dk) .....	9
Økonomi .....	9
Rapportering fra udvalgene .....	11
Registreringsudvalget .....	11
Patologiuudvalget .....	11
Billeddiagnostikudvalget .....	11
Protokoluudvalget .....	11
CHOP/Leukeran udvalget .....	12
Radioterapiudvalget .....	12
CLL udvalget .....	12
Udvalget for diffuse storcellede B-celle lymfomer .....	12
Udvalget for follikulære lymfomer .....	12
Kontaktadresser .....	13

## Del II: ..... 15

LYFO databasen:	
Figurer og tabeller .....	15
A: Registrering .....	15
B: Incidens .....	20
C: Dækningsgrad mht. indrapportering af behandlings- og relapsskemaer .....	22
D: Diagnostisk grundlag .....	23
E: Histologisk undertype, alder og køn .....	24
F: Prognostiske faktorer .....	25
G: Behandlingsrespons og overlevelse efter histologisk undertype .....	27
H: 3-års overlevelse, med 95% sikkerheds- grænser, på landsplan og efter center (2000-2005) .....	36
I: Overlevelse frem til 6 år efter center (2000-2005) .....	42
J: Indikatorer (2000-2005) .....	47
K: Konklusion og anbefalinger .....	52

## APPENDIX I ..... 54

Rekommandationer for diagnostik og behandling af diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) .....	54
---	----

## APPENDIX II ..... 62

Rekommandationer for diagnostik og behandling af follikulært lymfom (FL) .....	62
---	----

## APPENDIX III ..... 70

Rekommandationer for billeddiagnostiske under- søgelser for patienter med malignt lymfom .....	70
---	----



DLGs Årsrapport 2006

**Forord**

## Forord

I skrivende stund (efteråret 2007) er det svært at se på begivenhederne i 2006 uden at tage hensyn til hvad den videre udvikling har været i løbet af 2007. Det er f.eks. svært at berette om det forarbejde, der blev udført i 2006 for at hjælpe til ved dannelsen af en lymfopatientforening, uden at formidle den glædelige nyhed, at lymfom-leukæmi patientforeningen LYLE nu er en realitet. Det ville ligeledes virke lidt kunstigt at fortælle om arbejdet i nogle af udvalgene (for eks. 'billeddiagnostikudvalget' og 'udvalget for follikulære lymfomer') med sigte mod udformning af nationale anbefalinger uden at gøre opmærksom på, at disse anbefalinger nu foreligger. Afsnittene vedrørende DLGs aktiviteter og rapportering fra udvalgene vil derfor til tider omfatte begivenheder, der har fundet sted i 2007. Det diskuteres i øjeblikket i registreringsudvalget, om årsrapporterne i fremtiden ikke bør udkomme om foråret, altså max 4-5 måneder efter udgangen af rapporteringsåret.

Efter denne indledende præcisering må vi konstatere, at 2006 igen har været et frugtbart opbygningsår for DLG. Blandt de mest markante begivenheder indenfor de forløbne 12-18 måneder er (i) udarbejdelsen af nationale anbefalinger for diagnostik og behandling af follikulære lymfomer og for billeddiagnostik af maligne lymfomer, (ii) oprettelsen af en lymfopatientforening (LYLE), (iii) DLGs overtagelse af ansvaret for LYFO databasen og de dertil knyttede årsrapporter, (iv) overgang til 100% selvrapportering fra de enkelte afdelinger til den fælleshæmatologiske database, (v) en strukturel bevilling fra Indenrigs-/Sundhedsministeriet til den fælleshæmatologiske DMCG, hvor DLG udgør den sygdomsspecifikke gruppe med langt det største antal patienter. Alle disse aktiviteter er i fuld overensstemmelse med DLGs statutfæstede formål. Indsatsen for at øge aktivering af kliniske interventionsprotokoller vedrørende diagnostik og behandling af maligne lymfomer er så småt begyndt, men vejen er stadigvæk lang. I nærværende årsrapport viser tabel J14, at der i de senere år i gennemsnittet er inkluderet ca. 8% af alle danske lymfopatienter i en behandlingsprotokol. Dette tal bør stige og DLG har som mål, at opnå en fordobling indenfor de næste 3 år. Til dette formål vil DLGs bestyrelse prioritere

arbejdet med protokoludvalget højt i de kommende måneder med henblik på at skabe og konsolidere et velfungerende netværk mellem de lymfombehandlende afdelinger i Danmark. Det er vores overbevisning og håb, at et sådant netværk vil facilitere aktivering og effektiv gennemførelse af kliniske protokoller for danske lymfopatienter. Samtidig bør niveauet af patientinformation også øges. Dette mål vil givetvis kunne drage nytte af et tæt samarbejde med den nystartede lymfopatientforening. Årsrapport 2006 indeholder også opmuntrende data vedrørende udviklingen i overlevelsestal for perioderne 2000-2003, i.e. de sidste år før den systematiske indførelse af rituximab i standardbehandlingen af de fleste B-celle lymfomer, vs 2004-2005, i.e. de første år, hvor rituximab begyndte at blive anvendt systematisk i standardbehandling af B-celle lymfomer. Overlevelsen er signifikant bedre for perioden 2004-2005 end for den umiddelbart forudgående periode (2000-2003). Om denne forbedring skyldes rituximab kan vi kun formode. Denne formodning kan vi nemlig endnu ikke underbygge med faktuelle oplysninger om patienternes behandlingsbaggrund. Dette skyldes at indrapportering af behandlingsskemaer og follow-up oplysninger fortsat er for mangelfuld. Det er således vigtigt at arbejde for at skaffe den nødvendige hjælp, som afdelingerne har brug for mhp en optimering af deres dataindberetninger. Sluttelig ønsker DLG at gå i front med synliggørelse og spontan informering om evt. samarbejdsrelationer mellem DLGs repræsentanter og industrien. Disse interaktioner er fuldt berettigede og vigtige specielt i en kontekst af kliniske protokolledede undersøgelser. Fuld synlighed bør derfor anses som den optimale fremgangsmåde overfor egne kolleger, andre personalegrupper og patienterne. Det var netop i 2006, at store internationale organisationer, såsom American Society of Hematology eller American Society of Oncology introducerede oplysningskrav ('disclosure slide') til alle indlægsholdere ved deres årsmøder. Noget tilsvarende kan man overveje at indføre for aktive DLG medlemmer, i.e. bestyrelses- og udvalgsmedlemmer.

Francesco d'Amore  
DLGs formand



Del I

**DLGs Struktur**



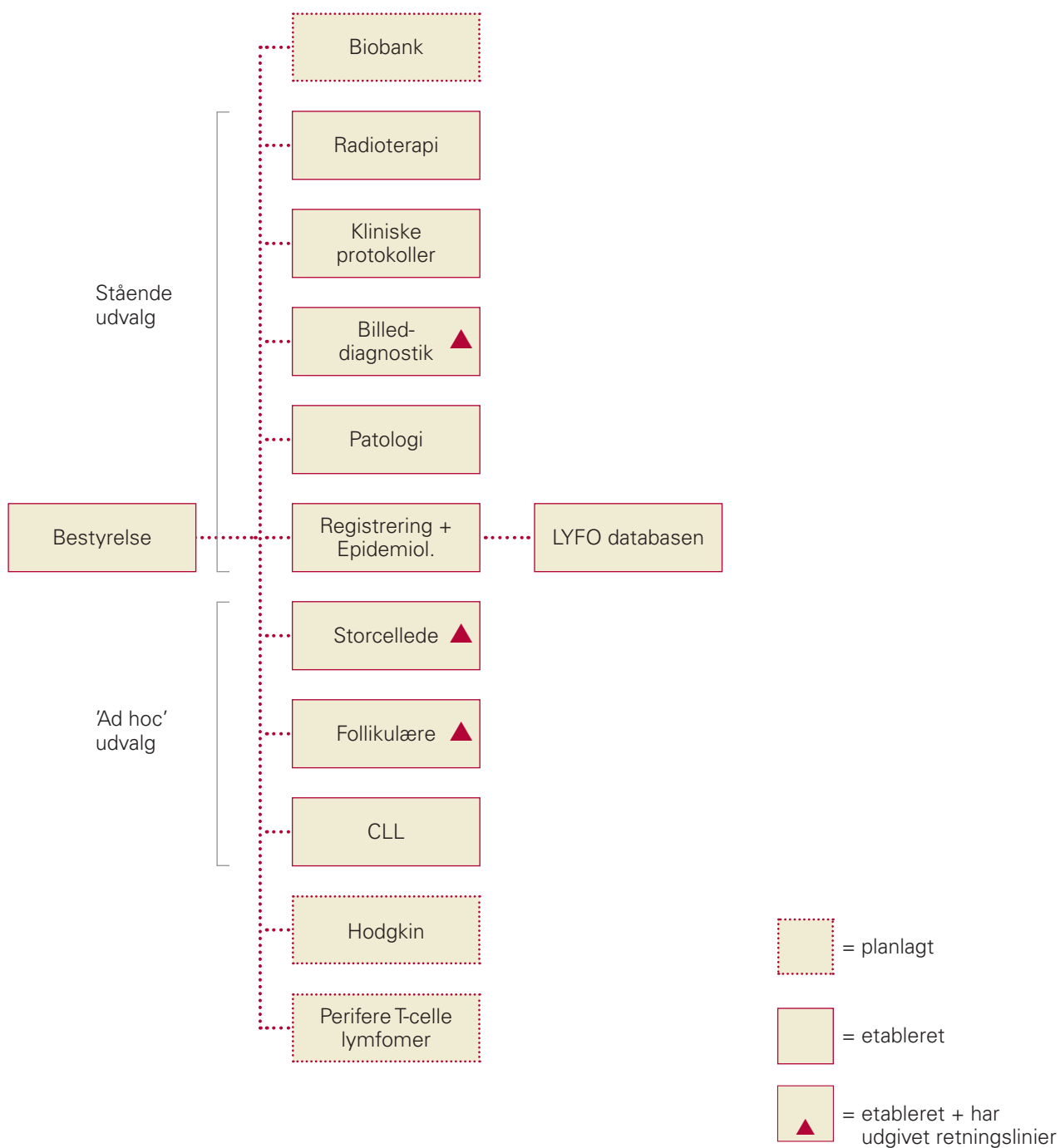
# Del I

## DLGs Struktur

### DLGs Bestyrelse

- Francesco d' Amore, Århus (formand)
- Peter de Nully Brown, Rigshospitalet (sekretær)
- Bjarne Bach Pedersen, Viborg (kasserer)
- Lars Møller Pedersen, Odense
- Michael Pedersen, Roskilde
- Niels Tinggaard Pedersen, Odense  
(fra maj 2007 afløst af Michael Boe Møller, Odense)

### Oversigt over DLGs struktur



## DLGs Aktiviteter

### Bestyrelsesarbejde

I 2006 holdt DLGs bestyrelse 3 bestyrelsesmøder. Alle møderne blev afholdt i Odense på LYFO-sekretariatet. I beretningsåret har bestyrelsen haft følgende medlemmer: Francesco d'Amore (Århus), formand, Peter de Nully Brown (Rigshospitalet), sekretær, Bjarne Bach Pedersen (Viborg), kasserer, Michael Pedersen (Roskilde), Niels Tinggaard Pedersen (Odense), patologirepræsentant og Bjarne Egelund Christensen (Odense). I foråret 2006 udtrådte Bjarne Egelund Christensen af bestyrelsen i forbindelse med pensionering og blev afløst af Lars Møller Pedersen. To bestyrelsesmedlemmer var på valg ved DHS's generalforsamling afholdt i marts 2007. Det drejede sig om Francesco d'Amore, Århus, (formand), og Michael Pedersen, Roskilde. Begge blev genvalgt. Ved plenummøde i september 2006 annoncerede Niels Tinggaard Pedersen sin plan om at udtræde af bestyrelsen og patologiuvalget i 2007 i forbindelse med planlagt aftrapning af aktiviteter. I 2007 er Niels Tinggaard således blevet afløst af Michael Boe Møller som formand for patologiuvalget og som patologirepræsentant i DLGs bestyrelse.

### Vedtægter

I marts 2006 præsenterede DLGs bestyrelse en revideret udgave af vedtægterne, hvor der bl.a. blev foretaget en revision af afsnittet om ledelse og organisation. Ansvaret for LYFO databasens drift og vedligeholdelse blev lagt hos DLGs registreringsudvalg, der også fik ansvaret for udarbejdelse af DLGs årsrapport. Før var ansvaret for udarbejdelsen af årsrapporten ikke defineret men blev varetaget af bestyrelsen. Vedtægtsændringerne blev godkendt ved DHS's generalforsamling (Hindsgavl, marts 2006). De reviderede vedtægter er i øvrigt tilgængelige på DLGs hjemmeside.

### Udvalgsarbejde

For en detaljeret rapportering af udvalgenes arbejde henvises til afsnittet 'Rapportering fra udvalgene'. I 2006 har alle udvalgene, på nær protokoludvalget, været aktive med mødeaktivitet og afrapportering ved plenummøderne. Opdaterede beretninger fra de 4 permanente udvalg (registrering, patologi, billeddiagnostik, kliniske protokoller) og de 3 'ad hoc' udvalg (storcellede, follikulære, CLL) blev fremlagt ved plenummøderne i Vejle og Odense (april og september 2006). Her blev behovet for at reaktivere protokoludvalget understreget. Ved Odense plenum blev Hans Johnsen udpeget som ny udvalgsformand. Med udgangspunkt i udvalgets vedtægter (plenum

Roskilde 2005), fik Hans Johnsen mandat til at samle repræsentanter fra de 13 lymfombehandlende afdelinger i Danmark for at diskutere fælles strategier i forbindelse med nuværende og fremtidige protokoller. Det første møde blev afholdt i marts 2007 på Hindsgavl, Middelfart, i tilslutning til DHS generalforsamling. Den videre udvikling i dette vigtige udvalgs arbejde vil blive beskrevet i årsrapport 2007. I 2006 blev et radioterapiudvalg etableret med Peter Sørensen, onkol. afd., Odense Universitetshospital, som formand. På grund af Peter Sørensens senere (2007) flytning til udlandet, overgik formandskabet til Akmal Safwat, onkol. afd., Århus Universitetshospital. Som det fremgår af udvalgsrapporterne foreligger der nu opdaterede nationale anbefalinger fra 3 udvalg: Storcellede lymfomer, follikulære lymfomer og billeddiagnostik. Disse rekommandationer kan findes på DLGs hjemmeside [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk) og er medtaget som appendix til denne årsrapport.

### Plenummøder

I 2006 blev der afholdt to plenummøder, et i Vejle i april og et i Odense i september. I Vejle blev der berettet om aktiviteterne i de forskellige udvalg. I sektionen om dansk lymfomforskning var der 6 præsentationer: TMA ved maligne lymfomer (ved Anne Sofie Hammer, Århus); GEP ved maligne lymfomer (ved Christian Poulsen, RH, København); alemtuzumab behandling ved paraneoplastisk pemphigus (Rikke Bech, Århus); R-CHOP+lavdosisTBI- phase II protokol (Akmal Safwat, Århus), overlevelsesanalyser ved undergrupper af diffuse storcellede B-celle lymfomer (Michael Boe Møller, Odense), klinisk erfaring med rituximab givet med øget infusionshastighed (Charlotte Buch Jensen, Århus). Emnet for plenummødet i Odense var perifere T-celle lymfomer (PTCL). Der var i alt 6 foredrag, alle fra inviterede internationale foredragsholdere: Thomas Rüdiger, Tyskland, patologi af PTCL, Andrea Gallamini, Italien, prognostiske faktorer, Jose' Rodriguez, Spanien, autolog transplantation ved PTCL, Claire Dearden, UK, T-PLL, Thomas Relander, Sverige, nye molekulære metoder, og Lorenz Trümper, kliniske studier om PTCL fra den tyske lymfomgruppe.

### Årsrapport

Årsrapport 2005 blev udgivet i efteråret 2006 og rundsendt til alle DHSs medlemmer, til alle DLGs mailing liste af DLG-tilknyttede ikke-DHS medlemmer, til kolleger fra [dmcg.dk](http://dmcg.dk), samt administratorer og politikere. Rapporten fik en særdeles positiv modtagelse. Den kan ses som pdf-fil på [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk) eller rekvireres hos sekretær Hanne Lundorff ([sek05hl@as.aaa.dk](mailto:sek05hl@as.aaa.dk)), Hæmatologisk afdeling R, Århus Universitetsho-



spital. Årsrapport 2006' er, i henhold til de ovenfor beskrevne vedtægtsændringer, den første årsrapport udarbejdet under registreringsudvalgets ansvar. Det diskuteres i øjeblikket, om man ikke skal tilstræbe årsrapporten udgivet om foråret i stedet for i efteråret efter det pågældende rapporteringsår (jf. forord).

### **DMCG.dk**

DLG har sammen med de øvrige hæmatologiske og ikke-hæmatologiske sygdomsspecifikke cancergrupper deltaget i dmcg.dk's mødeaktivitet. I samarbejde med de øvrige hæmatologiske sygdomsspecifikke cancergrupper og i rammen af den fælleshæmatologiske DMCG har DLG udarbejdet en ansøgning for perioden 2007-2008. I 2007 blev denne ansøgning imødekommet af Indenrigsministeriet (IM) med ca. 2 mio. kr. til den fælleshæmatologiske DMCG. Denne bevilling skal fordeles efter kriterier, der aftales indenfor styregruppen for den fælleshæmatologiske DMCG. Midlerne forventes at stå til rådighed fra ultimo 2007.

### **Nordisk samarbejde**

Årsrapport 2005 med information om DLGs aktiviteter blev rundsendt til de Nordiske kolleger forud for NLG's plenummøde i Sigtuna, oktober 2006. Præliminære data fra nærværende årsrapport 2006 er desuden fremvist ved NLG's plenummøde i Lillehammer, oktober 2007.

### **Kursusvirksomhed**

I januar 2006 afholdt Roche Danmark i samarbejde med DLG et symposium i København med titlen 'The evidence-based role of rituximab in the primary and secondary treatment of aggressive and indolent B-cell lymphomas'. Symposiet var på højt videnskabeligt niveau med deltagelse af fremtrædende internationale foredragsholdere fra både Europa og USA. DLG afholdt også et lymfomkursus for yngre læger i juni i København. Denne aktivitet var støttet af Sundhedsstyrelsen.

### **Hjemmeside ([www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk))**

I 2006 blev DLGs hjemmeside fornyet i forhold til tidligere års versioner med nyt layout og nye funktioner. Der er således nu, udover de tidligere links til vedtægter, plenummøder og udvalgssammensætninger, også links til de udgivne årsrapporter (2004 og 2005), til udvalgsrekommandationer og til andre lymfomrelevante hjemmesider (Kræftens Bekæmpelse, NLG, EORTC, GELA, SWOG). Det næste planlagte trin er færdiggørelse af den engelske version af hjemmesiden.

### **Økonomi**

DLG modtog i 2006 økonomisk støtte fra medicinalindustrien og Dansk Medicinsk Selskab (plenummøde i Odense). Desuden fik DLG tilladelse fra Indenrigs-/ Sundhedsministeriet til at overføre ubrugte midler fra 2005-bevillingen (frigivet medio 2005) til 2006 med deadline for aflæggelse af regnskab den 31.12.2006. Regnskabet blev aflagt den 28.12.2006 og godkendt af Ministeriets revision. Medio 2007 fik DLG, sammen med de øvrige hæmatologiske sygdomsspecifikke grupper (myelomatose, leukæmi, kronisk myeloproliferative sygdomme), en bevilling fra IM på ca. 2 mio. kr. Denne bevilling vil blive delt efter konsensusretningslinier vedtaget i styregruppen for den fælleshæmatologiske DMCG (vil blive omtalt i årsrapport 2007). I 2006 fik DLG en ny sponsor, Janssen-Cilag, der således bragte antallet af faste industrisponsorer op på 5: Roche, Bayer-Schering Pharma, Amgen, Norpharma og Janssen-Cilag.



**Rapportering  
fra udvalgene**

## Rapportering fra udvalgene

### Registreringsudvalget

Registreringsudvalgets aktiviteter har primært bestået i udarbejdelsen af årsrapport 2006. Årsrapporten vil fortsat fokusere på de fælles indikatorer, afdelings-specifikke resultater og opgørelser med relation til de seneste fremskridt inden for behandlingen af lymfomer. Udvalget har endvidere løbende overvejelser vedrørende publicering af epidemiologiske og kliniske LYFO data. Efter, at udlodning fra DMCG/kræftplan II penge er effektueret, har udvalget diskuteret mulighederne for at støtte og fremme det lokale arbejde med registrering og indtastning. I løbet af 2007 vil den hidtil eksisterende ordning med hjælp til indtastning på OUH ophøre. Udvalget forventer at have nye tiltag på plads ultimo 2007 eller primo 2008. Udvalget har i 2006 desuden arbejdet med en mindre justering af LYFO skemaerne.

#### Medlemmer af udvalget:

- Peter de Nully Brown, Herlev (formand)
- Francesco d'Amore, Århus
- Lars Møller Pedersen, Odense (indtrådt i udvalget 1/4 2006)
- Leif Spange Mortensen, UNI-C Århus

### Patologiudvalget

September 2007 er formanden for patologiudvalget Niels Tinggaard blevet afløst af Michael Boe Møller. Udvalget har konstitueret Michael Boe Møller som ny formand, og han indtræder derfor som nyt medlem af bestyrelsen i DLG. Udvalget har hidtil overvejende beskæftiget sig med at diskutere en ensartet basis for diagnostik af lymfomer inkluderende minimumspaneler af markører, molekylærbioologiske undersøgelser og cytogenetik. Udvalget arbejder efter formandskiftet på en ny arbejdsstruktur med etablering af en interaktiv struktur mellem de enkelte afdelinger til forbedring og kvalitetssikring af diagnostikken.

#### Medlemmer af udvalget:

- Birthe Østergaard, Vejle
- Anne Falensteen, Hillerød
- Knud Bendix, Århus
- Stephen Hamilton Dutoit, Århus
- Preben Johansen, Ålborg
- Helle Knudsen, Herlev
- Preben Løvgreen, Roskilde
- Nina Hastrup, Rigshospitalet
- Michael Boe Møller, Odense (formand)

### Billeddiagnostikudvalget

Udvalget har siden dets oprettelse i 2005 haft en løbende mødeaktivitet og kunne i forbindelse med plenummødet september 2007 på Rigshospitalet fremlægge færdige rekommandationer. Efterfølgende er disse nu at finde på DLGs hjemmeside. rekommandationerne er udformet som en vejledning til daglig klinisk praksis på de enkelte hæmatologiske afdelinger og er i overensstemmelse med de seneste internationalt anerkendte guidelines, der for nylig blev revideret med inklusion af PET teknologien. I de danske rekommandationer er der taget højde for, at tilgængeligheden af PET/CT undersøgelser på danske afdelinger fortsat varierer, og at den billeddiagnostiske evaluering derfor ikke kan forventes at være ens på de enkelte centre. Forventningen er dog en øget kapacitet i de kommende år. Forskningen på området er intens, både nationalt og internationalt. De billeddiagnostiske rekommandationer vil således løbende blive revideret i takt med den forventede tiltagende dokumentation for anvendelse af PET/CT i evalueringen af lymfompatienter. Der er endvidere overvejelser om, at billeddiagnostik ved CLL inkluderes i rekommandationerne. Udvalget har understreget vigtigheden af, at danske afdelinger deltager i forskning på området, herunder i klinisk kontrollerede undersøgelser.

#### Medlemmer af udvalget:

- Helle Hendel, Herlev
- Flemming Hermansen, Århus
- Karin Rasmussen, Århus
- Erik Lundorf, Århus
- Astrid Næser, Århus
- Francesco d'Amore, Århus
- Lars Møller Pedersen, Odense
- Karina Bargum, Roskilde
- Bo Nyhuus, Glostrup
- Anne Kiil Bertelsen, Rigshospitalet
- Annika Loft Jacobsen, Rigshospitalet (formand)
- Peter von der Recke, Rigshospitalet
- Rune Fisker, Ålborg
- Henrik Bertelsen, Ålborg
- Victor Iyer, Ålborg

### Protokoludvalget

Arbejdet med at etablere et velfungerende protokoludvalg har løbende fundet sted siden oprettelsen af DLG. Det er fortsat et vigtigt punkt for bestyrelsen at etablere en struktur, som muliggør en øget og forbedret koordinerende indsats med kliniske protokoller i Danmark. Formålet er primært at øge antallet af patienter, der tilbydes at indgå i nationale og internationale protokoller af høj kvalitet. Ved plenummø-

det september 2006 blev det besluttet at nedsætte en arbejdsgruppe, som skulle vurdere struktur og muligheder for det fremtidige samarbejde på området. I løbet af 2007 vil bestyrelsen i DLG på basis den nedsatte gruppes arbejde overveje den videre struktur for protokolsamarbejde under DLG. Det fortsatte samarbejde med Nordisk Lymfomgruppe (NLG) har uændret høj prioritet og det er forventningen, at alle 5 danske centerafdelinger i løbet af 2007 er oprettet som "Nordic Study Centers".

### **CHOP/Leukeran udvalget**

Arbejdsgruppen er et "ad hoc" udvalg, som blev etableret ved plenummødet i april 2005. Kommissoriet har været at indsamle og analysere data vedrørende det vestdanske randomiserede kliniske forsøg CHOP vs Leukeran ved indolente lymfomer. Undersøgelsen er fra medio 80'erne og data vil derfor have en median opfølgningstid på omkring 20 år. Opfølgningsdata på patienterne er færdigindsamlet marts 2007, og databasen er tilsvarende justeret. Patologer vil eventuelt blive involveret i revision af præparater. Analyse og publikation forventes klar primo 2008.

#### **Medlemmer af udvalget:**

- Erik Andersen, Ålborg (formand)
- Mette Skov Holm, Ålborg
- Leif Spange Mortensen, UNI-C Århus
- Francesco d'Amore, Århus

### **Radioterapiudvalget**

Formanden (Peter Sørensen, Odense) har fået stilling i udlandet og udvalget forventes derfor i løbet af 2007 at etablere sig med ny formand. Strukturen og det videre arbejde for gruppen afventer dette. I DLGs bestyrelse og ved plenummøderne har der været udtrykt stor interesse for, at radioterapiudvalget fortsætter sit arbejde med primært at udforme rekommandationer.

### **CLL udvalget**

Udvalget har i løbet af 2006 fortsat sit arbejde med at udforme rekommandationer for diagnostik og behandling af CLL. Udvikling og forskning på området har været intens, og det er udvalgets intention at få rekommandationerne til at afspejle de seneste resultater. Arbejdet forventes færdiggjort i løbet af 2007 med præsentation på plenummødet i april 2008. Der har desuden været et fortsat arbejde med etablering af CLL i den fælles hæmatologiske database.

#### **Medlemmer af udvalget:**

- Jesper Jurlander, Rigshospitalet (formand)
- Ilse Christiansen, Ålborg

- Bjarne Bach, Viborg
- Stanislaw Pulczynski, Holstebro
- Ole Gadeberg, Vejle
- Elisa Pulczynski Jakobsen, Århus
- Anne Marie Boesen, Århus (udtrådt 1.7.2007)
- Lisbeth Enggaard, Hillerød
- Anne M Dalseg, Herlev
- Michael Pedersen, Roskilde

### **Udvalget for diffuse storcellede B-celle lymfomer**

Udvalget præsenterede og publicerede "Rekommandation fra DLG for diagnostik og behandling af diffuse storcellede B-celle lymfomer" i 2005. Baseret på publicering af efterfølgende fase III studier vedrørende især anvendelsen af rituximab i primærbehandlingen foretog udvalget i foråret 2006 en revision. De nye reviderede rekommandationer kan ses på DLGs hjemmeside. Udvalget vil fortsat overvåge området og revidere rekommandationerne i takt med, at nye data fremkommer.

#### **Medlemmer af udvalget:**

- Peter de Nully Brown, Herlev (formand)
- Anne Marie Boesen, Aarhus (Udtrådt 1.7.2007)
- Anne Bukh, Aalborg
- Lars Møller Pedersen, Odense
- Michael Pedersen, Roskilde.
- Ole Gadeberg, Vejle.
- Per Boye Hansen, Herlev

### **Udvalget for follikulære lymfomer**

Udvalget har efter en længere mødeaktivitet færdiggjort sin primære arbejdsopgave. Rekommandationer for sygdomsgruppen blev præsenteret ved plenummødet i september 2007 og samtidig publiceret på DLGs hjemmeside. Rekommandationerne tager højde for, at der er tale om en særdeles heterogen sygdomsgruppe, og at foreliggende data ikke entydigt dokumenterer en bestemt behandling for den enkelte patient. Udvalget vil løbende revidere rekommandationerne, når nye data foreligger.

#### **Medlemmer af udvalget:**

- Francesco d'Amore, Århus
- Stanislaw Pulczynski, Holstebro
- Mette Skov Holm, Ålborg
- Erik Andersen, Ålborg
- Lars Møller Pedersen, Odense (formand)
- Peter de Nully Brown, Herlev

Nye udvalg forventes nedsat i løbet af de kommende år (Hodgkin, øvrige indolente lymfomer, etc.). Bestyrelsen i DLG vil tage initiativ til at iværksætte dette arbejde.

## Kontaktadresser

Sted og Kontaktperson	Adresse	Region
<b>Herlev</b> Ovl. Peter de Nully Brown	Herlev Hospital, Hæmatologisk afd. L 121 Herlev Ringvej 75 2730 Herlev	<b>Hovedstaden</b>
<b>København</b> Ovl. Mads Hansen	Rigshospitalet, Finsencentret, Hæmatologisk Klinik Blegdamsvej 9 2100 København Ø	
<b>Roskilde</b> Ovl. Michael Pedersen	Roskilde Sygehus, Hæmatologisk amb. Køgevej 7 4000 Roskilde	<b>Sjælland</b>
<b>Næstved</b> Ovl. Sten Ingeberg	Næstved Sygehus Hæmatologisk amb. Ringstedvej 4700 Næstved	
<b>Odense</b> Ovl. Lars Møller Pedersen	Odense Universitetshospital Hæmatologisk afd. X Sdr. Boulevard 9 5000 Odense	<b>Syd</b>
<b>Haderslev</b> Ovl. Mikael Frederiksen	Haderslev Sygehus, Hæmatologisk amb. Skallebækvej 7 6100 Haderslev	
<b>Esbjerg</b> Ovl. Torben Mouritz Andersen	Sydvestjysk Sygehus, Hæmatologisk afd. Finsensgade 35 6700 Esbjerg	
<b>Vejle</b> Ovl. Ole Gadeberg	Vejle Sygehus, Hæmatologisk afd. Kabbeltoft 25 7100 Vejle	
<b>Holstebro</b> Ovl. Stanislaw Pulczynski	Holstebro Sygehus, Hæmatologisk afd. Lægårdsvej 12 7500 Holstebro	<b>Midt</b>
<b>Århus</b> Ovl. Francesco d'Amore	Århus Sygehus, Hæmatologisk afd. Tage Hansensgade 2 8000 Århus C	
<b>Viborg</b> Ovl. Bjarne Bach	Viborg Sygehus, Hæmatologisk afd. Heibergs alle 4 8800 Viborg	
<b>Ålborg</b> Ovl. Anne Bukh	Ålborg Sygehus, Hæmatologisk afd. Hobrovej 8 9100 Ålborg	<b>Nord</b>





**DEL II**  
**LYFO databasen:**  
**Figurer og tabeller**



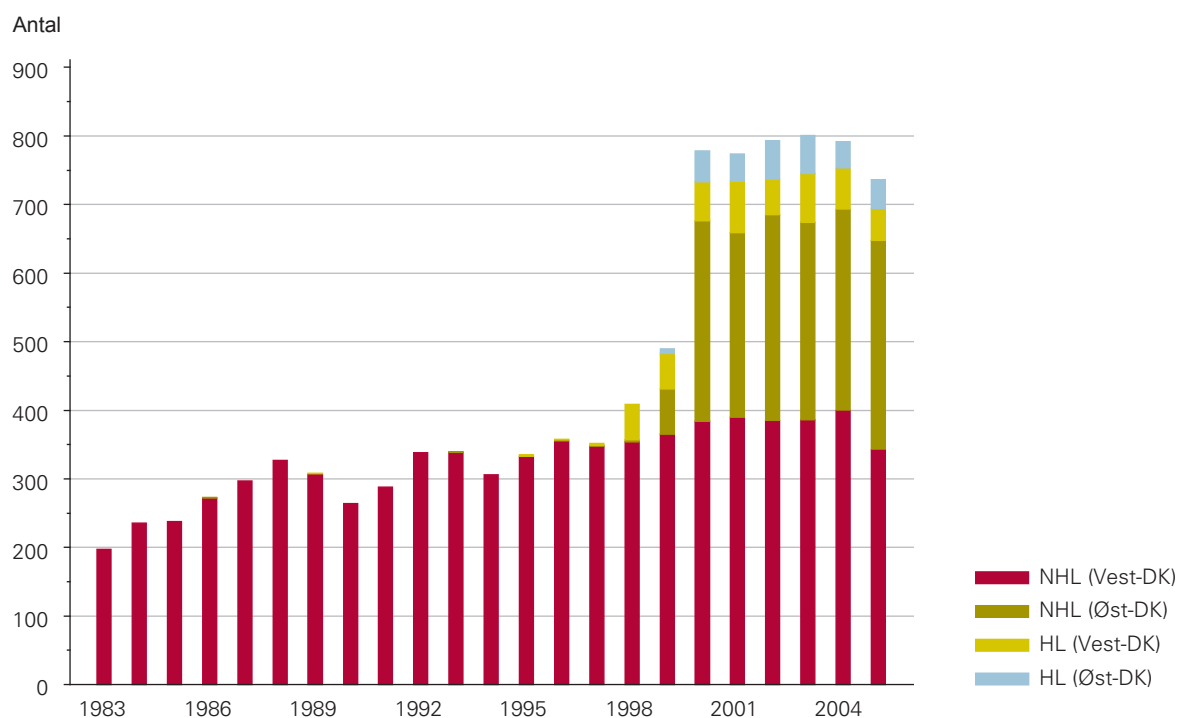
## Del II:

### LYFO databasen: Figurer og tabeller

Præsentationen af data er opdelt i afsnittene A til J. Afsnit A til G indeholder primært oversigtsdata vedrørende den samlede patientpopulation registreret i databasen. Afsnit H, I og J indeholder center- og årsspecifikke data, alene baseret på perioden 2000-2005 (med landsdækkende registrering).

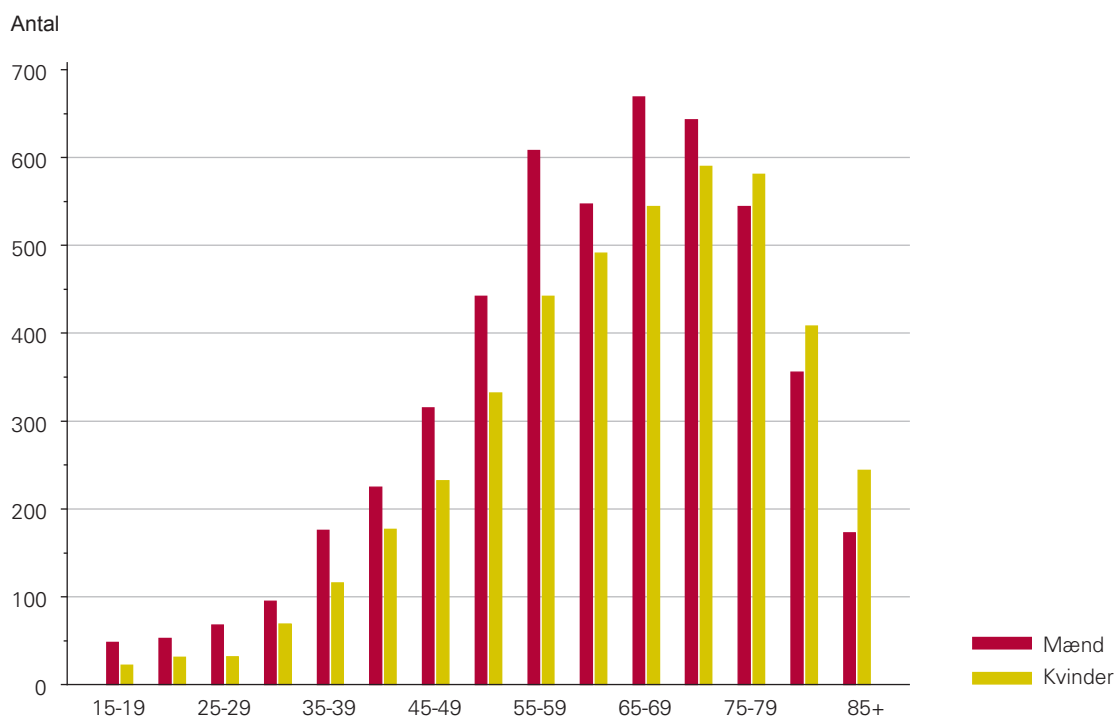
#### A: Registrering

**Fig A1.** Totale antal maligne lymfomer (NHL+HL) de enkelte år

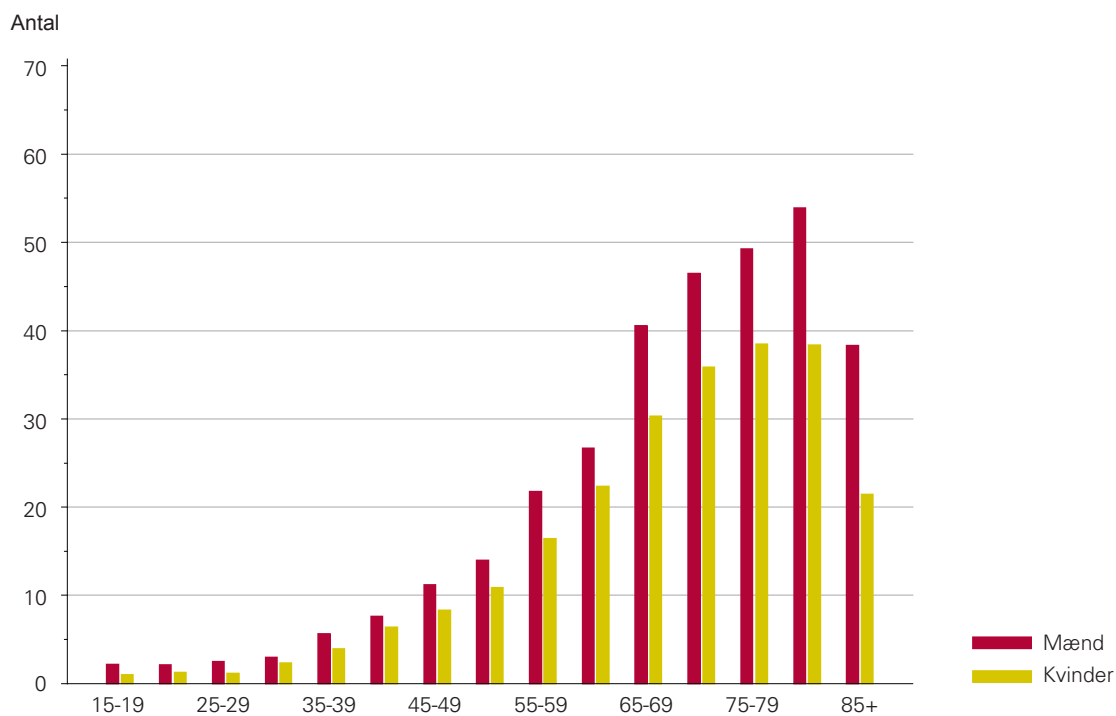


**Kommentar:** Det lavere antal for året 2005 repræsenterer formentlig et moderat registreringsefterslæb.

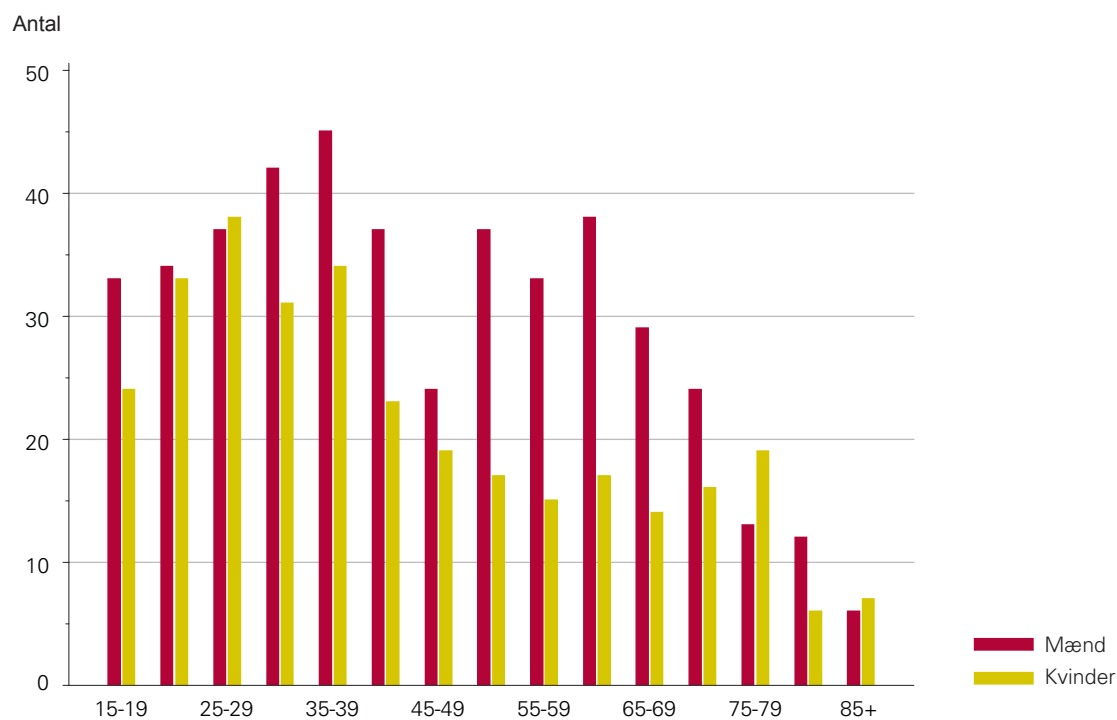
**Fig A2.** Totale antal NHL fordelt efter alder og køn (1983-2005)



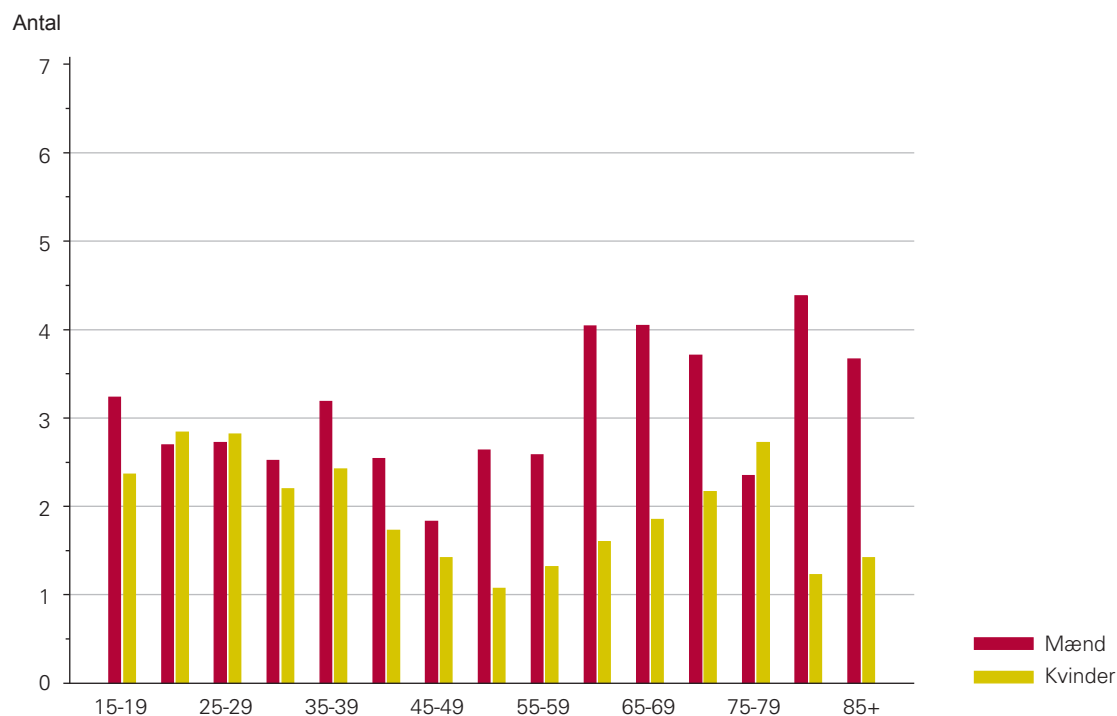
**Fig A3.** Incidens af NHL fordelt efter alder og køn (1983-2005)



**Fig A4.** Totale antal HL fordelt efter alder og køn (1983-2005)



**Fig A5.** Incidens af HL fordelt efter alder og køn (1983-2005)



**Kommentar:** Den velkendte bifasiske aldersfordeling ved HL er mere tydelig hos kvinder end hos mænd. I aldersgrupperne  $\geq 50$  ses en tydelig overvægt af mænd.

**Tabel A1.** NHL fordelt efter center

	RH	Herlev	Hillerød	Roskilde	Næstved	Odense	Haderslev	Esbjerg	Vejle	Holstebro	Århus	Viborg	Aalborg	Andre	Total
1983	0	0	0	0	0	63	0	0	0	0	93	3	32	6	<b>197</b>
1984	0	0	0	0	0	67	0	0	1	1	99	9	47	12	<b>236</b>
1985	0	0	0	0	0	65	0	0	2	3	93	11	53	11	<b>238</b>
1986	0	0	0	1	0	87	0	1	0	4	122	5	43	10	<b>273</b>
1987	0	0	0	0	0	89	0	0	0	2	114	3	67	22	<b>297</b>
1988	0	0	0	0	0	96	0	5	0	2	130	11	67	16	<b>327</b>
1989	0	0	0	0	0	105	0	3	1	2	101	26	61	8	<b>307</b>
1990	0	0	0	0	0	63	0	11	1	3	103	18	61	4	<b>264</b>
1991	0	0	0	0	0	63	2	10	1	19	106	15	63	9	<b>288</b>
1992	0	0	0	0	0	100	4	20	12	27	88	16	60	11	<b>338</b>
1993	0	0	0	0	0	67	5	24	17	28	108	17	53	21	<b>340</b>
1994	0	0	0	0	0	73	12	21	17	24	75	20	55	9	<b>306</b>
1995	0	0	0	0	0	64	25	24	21	38	80	14	57	10	<b>333</b>
1996	0	0	0	1	1	92	26	22	23	26	78	27	47	14	<b>357</b>
1997	0	0	0	1	0	63	24	22	19	28	97	32	47	16	<b>349</b>
1998	0	2	0	1	0	84	22	19	34	21	86	20	53	15	<b>357</b>
1999	37	8	9	9	2	74	25	18	45	21	69	28	74	12	<b>431</b>
2000	135	85	43	18	0	102	23	19	36	24	89	27	52	23	<b>676</b>
2001	115	79	50	17	4	92	25	24	37	25	85	26	70	10	<b>659</b>
2002	120	91	35	14	35	95	28	35	37	38	64	25	61	7	<b>685</b>
2003	101	98	29	24	31	85	13	30	64	37	79	23	53	7	<b>674</b>
2004	132	72	36	22	30	102	7	32	52	34	67	31	72	4	<b>693</b>
2005	138	80	18	43	26	78	3	21	62	26	66	28	59	0	<b>648</b>
<b>Total</b>	<b>778</b>	<b>515</b>	<b>220</b>	<b>151</b>	<b>129</b>	<b>1869</b>	<b>244</b>	<b>361</b>	<b>482</b>	<b>433</b>	<b>2092</b>	<b>435</b>	<b>1307</b>	<b>257</b>	<b>9273</b>

**Kommentar:** For perioden 2000-2004 er der yderligere tilkommet 353 registreringer i forhold til antallene i årsrapport 2005.

**Table A2.** HL fordelt efter center

	RH	Herlev	Hillerød	Roskilde	Næstved	Odense	Haderslev	Esbjerg	Vejle	Holstebro	Århus	Viborg	Aalborg	Andre	Total
1983	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1984	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1985	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1986	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1987	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1988	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1989	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
1990	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1993	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1995	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
1996	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
1997	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3
1998	0	0	0	0	0	13	0	1	1	2	23	0	9	3	52
1999	5	1	1	0	0	17	4	1	0	2	21	0	7	0	59
2000	28	11	4	0	0	16	0	1	4	0	29	0	7	2	102
2001	23	10	4	2	1	15	0	3	5	1	37	1	13	0	115
2002	38	13	3	1	0	16	0	0	5	0	25	0	6	1	108
2003	38	17	0	1	0	20	0	0	5	0	28	0	18	0	127
2004	26	13	0	0	0	25	0	0	9	0	15	1	10	0	99
2005	34	8	0	0	0	13	0	0	8	1	15	1	8	0	88
<b>Total</b>	<b>192</b>	<b>73</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>136</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>37</b>	<b>7</b>	<b>195</b>	<b>3</b>	<b>80</b>	<b>6</b>	<b>757</b>

**Kommentar:** Det faldende antal tilfælde i 2004 og 2005 skyldes formentlig efterslæb i registreringen.

## B: Incidens

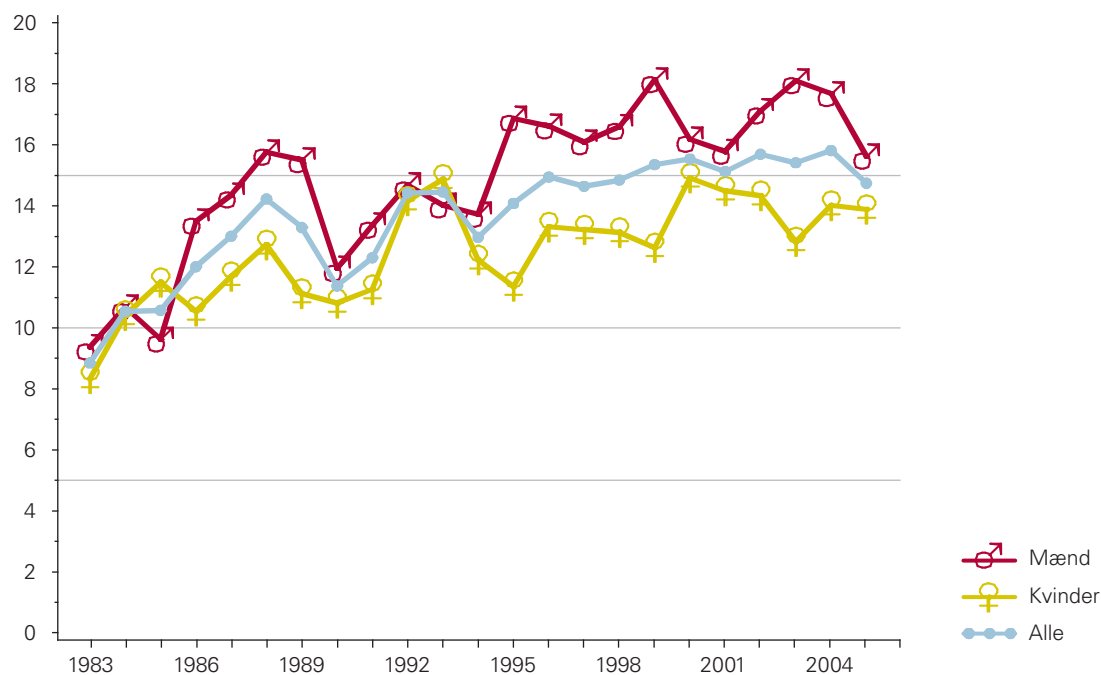
**Table B1.** NHL incidens fordelt efter køn og diagnoseår

	Mand			Kvinde			Alle		
	Befolkningstal	Antal	Incidens per 100.000	Befolkningstal	Antal	Incidens per 100.000	Befolkningstal	Antal	Incidens per 100.000
1983	1097277	103	9	1125171	94	8	2222448	197	9
1984	1103279	118	11	1132150	118	10	2235429	236	11
1985	1109723	107	10	1138693	131	12	2248416	238	11
1986	1118244	151	14	1145483	121	11	2263727	272	12
1987	1128088	162	14	1153719	135	12	2281807	297	13
1988	1135231	179	16	1162163	148	13	2297394	327	14
1989	1140542	177	16	1167412	130	11	2307954	307	13
1990	1145588	137	12	1173030	127	11	2318618	264	11
1991	1151487	154	13	1179644	133	11	2331131	287	12
1992	1157044	170	15	1184803	168	14	2341847	338	14
1993	1161434	163	14	1189129	177	15	2350563	340	14
1994	1164942	160	14	1192782	146	12	2357724	306	13
1995	1167658	197	17	1195464	136	11	2363122	333	14
1996	1172944	195	17	1200850	160	13	2373794	355	15
1997	1173788	189	16	1202010	159	13	2375798	348	15
1998	1174419	195	17	1202326	158	13	2376745	353	15
1999	1174326	213	18	1202115	152	13	2376441	365	15
2000	2130757	345	16	2218115	331	15	4348872	676	16
2001	2133955	337	16	2220744	322	14	4354699	659	15
2002	2138482	366	17	2224669	319	14	4363151	685	16
2003	2142826	388	18	2227635	286	13	4370461	674	15
2004	2148418	380	18	2231644	313	14	4380062	693	16
2005	2155469	337	16	2237790	311	14	4393259	648	15

**Kommentar:** Den samlede incidens synes uændret gennem de seneste 10 år af registreringsperioden. Østdanmark indgår fra og med 2000.

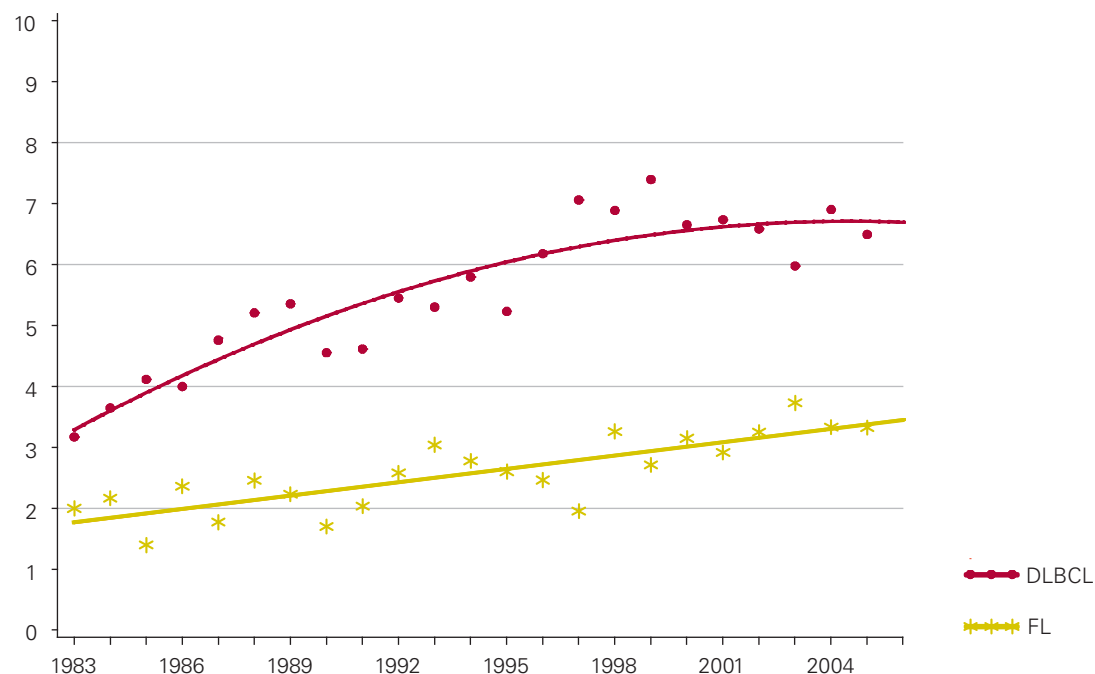


**Fig B1.** Udvikling af NHL incidens fordelt efter køn



**Kommentar:** Der har været en stigning i incidensen for begge køn frem til slutningen af forrige årti.

**Fig B2.** Udvikling af DLBCL og FL incidens



**Kommentar:** Der har gennem hele registreringsperioden været en stigning i incidensen for FL. Tidligt i perioden (1983-1998) fandtes en betydelig årlig stigning i DLBCL, som siden er afløst af en affladning i incidenskurven. Figuren bygger bl.a. på tabel D1, dog indgår tilfælde fra Østdanmark fra før 2000 ikke.

## C: Dækningsgrad mht. indrapportering af behandlings- og relapsskemaer

**Table C1.** Indleveret behandlingsskema (2000-2005)

Primært behandlende afdeling	Ja		Nej		Total
	N	%	N	%	N
Rigshospitalet	734	80.2	181	19.8	<b>915</b>
Herlev	304	54.6	253	45.4	<b>557</b>
Hillerød	77	36.0	137	64.0	<b>214</b>
Roskilde	118	95.9	5	4.1	<b>123</b>
Næstved	92	74.8	31	25.2	<b>123</b>
Odense	269	41.6	378	58.4	<b>647</b>
Haderslev	55	55.6	44	44.4	<b>99</b>
Esbjerg	135	86.0	22	14.0	<b>157</b>
Vejle	283	94.6	16	5.4	<b>299</b>
Holstebro	66	37.1	112	62.9	<b>178</b>
Århus	212	35.8	380	64.2	<b>592</b>
Viborg	68	43.6	88	56.4	<b>156</b>
Aalborg	380	92.0	33	8.0	<b>413</b>
Andre	26	60.5	17	39.5	<b>43</b>
<b>Total</b>	<b>2819</b>	<b>62.4</b>	<b>1697</b>	<b>37.6</b>	<b>4516</b>

**Kommentar:** Der er store forskelle de enkelte afdelinger imellem, som afspejler væsentlige forskelle i registreringspraksis, der har medført ikke ubetydelige efterslæb.

**Table C2.** Indleveret relapsskema (2000-2005)

Primært behandlende afdeling	Ja		Nej		Total
	N	%	N	%	N
Rigshospitalet	154	16.8	761	83.2	<b>915</b>
Herlev	79	14.2	478	85.8	<b>557</b>
Hillerød	20	9.3	194	90.7	<b>214</b>
Roskilde	21	17.1	102	82.9	<b>123</b>
Næstved	18	14.6	105	85.4	<b>123</b>
Odense	82	12.7	565	87.3	<b>647</b>
Haderslev	15	15.2	84	84.8	<b>99</b>
Esbjerg	23	14.6	134	85.4	<b>157</b>
Vejle	70	23.4	229	76.6	<b>299</b>
Holstebro	9	5.1	169	94.9	<b>178</b>
Århus	57	9.6	535	90.4	<b>592</b>
Viborg	19	12.2	137	87.8	<b>156</b>
Aalborg	74	17.9	339	82.1	<b>413</b>
Andre	7	16.3	36	83.7	<b>43</b>
<b>Total</b>	<b>648</b>	<b>14.3</b>	<b>3868</b>	<b>85.7</b>	<b>4516</b>

**Kommentar:** Det faktiske antal tilbagefald er ukendt, men må antages at være betydeligt højere end det indrapporterede antal.

## D: Diagnostisk grundlag

**Tabel D1.** Histologisk gruppe

	Histologisk gruppe									
	DLBCL	FL	LBL	BL	NHL OS	NHL NOS	NHL Total	HL	L NOS	Total
1983	70	44	5	2	45	31	<b>197</b>	0	0	<b>197</b>
1984	81	48	10	1	57	39	<b>236</b>	0	0	<b>236</b>
1985	92	31	6	0	73	36	<b>238</b>	0	0	<b>238</b>
1986	90	54	14	1	73	41	<b>273</b>	0	0	<b>273</b>
1987	108	40	7	2	98	42	<b>297</b>	0	0	<b>297</b>
1988	119	56	6	7	103	36	<b>327</b>	0	0	<b>327</b>
1989	123	51	4	3	90	36	<b>307</b>	1	0	<b>308</b>
1990	105	39	0	8	77	35	<b>264</b>	0	0	<b>264</b>
1991	107	48	6	2	76	49	<b>288</b>	0	0	<b>288</b>
1992	127	60	1	2	115	33	<b>338</b>	0	0	<b>338</b>
1993	124	71	4	8	82	51	<b>340</b>	0	0	<b>340</b>
1994	136	65	3	1	66	35	<b>306</b>	0	0	<b>306</b>
1995	123	61	4	2	91	52	<b>333</b>	2	0	<b>335</b>
1996	147	59	2	5	100	44	<b>357</b>	1	0	<b>358</b>
1997	167	46	3	3	85	45	<b>349</b>	3	0	<b>352</b>
1998	164	79	5	1	97	11	<b>357</b>	52	7	<b>416</b>
1999	194	74	2	2	136	23	<b>431</b>	59	7	<b>497</b>
2000	288	136	6	8	202	36	<b>676</b>	102	18	<b>796</b>
2001	292	126	4	8	193	36	<b>659</b>	115	8	<b>782</b>
2002	286	141	6	11	216	25	<b>685</b>	108	7	<b>800</b>
2003	260	162	5	10	210	27	<b>674</b>	127	6	<b>807</b>
2004	301	145	1	4	227	15	<b>693</b>	99	7	<b>799</b>
2005	284	145	2	9	200	8	<b>648</b>	88	3	<b>739</b>
<b>Total</b>	<b>3788</b>	<b>1781</b>	<b>106</b>	<b>100</b>	<b>2712</b>	<b>786</b>	<b>9273</b>	<b>757</b>	<b>63</b>	<b>10093</b>

Anvendte forkortelser: DLBCL = diffust storcellet B-celle lymfom, FL= follikulært lymfom, LBL= lymfoblastært lymfom, BL=Burkitt lymfom, HL=Hodgkin lymfom, NHL-OS= NHL af anden type, NHL-NOS=non-Hodgkin lymfom af ukendt type (not otherwise specified), L-NOS= lymfom af ukendt type

## E: Histologisk undertype, alder og køn

**Table E.** Median alder og køn fordelt efter histologi (1983-2005)

	Mand			Kvinde			Alle	
	N	%	Median alder	N	%	Median alder	N	Median alder
Precursor B lymphoblastic lymphoma	3	60.0	76.0	2	40.0	53.5	5	56.0
Mature B-cell neoplasms	27	71.1	72.0	11	28.9	79.0	38	73.0
Small lymphocytic lymphoma	222	56.8	67.5	169	43.2	71.0	391	69.0
Lymphoplasmacytic lymphoma	344	59.6	69.0	233	40.4	70.0	577	70.0
Splenic marginal zone lymphoma	19	57.6	66.0	14	42.4	64.0	33	66.0
Marginal zone B-cell lymphoma	202	47.5	65.0	223	52.5	67.0	425	66.0
Follicular lymphoma	667	44.4	57.0	835	55.6	60.0	1502	59.0
Follicular lymphoma grade I	48	50.0	58.0	48	50.0	60.5	96	59.5
Follicular lymphoma grade II	55	39.9	57.0	83	60.1	61.0	138	60.0
Follicular lymphoma grade III	21	46.7	60.0	24	53.3	67.0	45	64.0
Mantle cell lymphoma	359	68.8	67.0	163	31.2	69.0	522	68.0
Diffuse large B-cell lymphoma	2000	53.1	65.0	1763	46.9	69.0	3763	67.0
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	12	48.0	61.5	13	52.0	32.0	25	45.0
Primary effusion lymphoma	0	0	0	0	0	0	0	0
Burkitt lymphoma	71	71.0	39.0	29	29.0	47.0	100	43.5
Post-transplant lymphoproliferative disorder, polymorphic	0	0.0	0	1	100.0	52.0	1	52.0
Precursor T-lymphoblastic lymphoma	70	70.0	28.0	30	30.0	49.5	100	31.5
Blastic NK cell lymphoma	1	100.0	91.0	0	0.0	0	1	91.0
Adult T-cell lymphoma	3	42.9	64.0	4	57.1	69.5	7	64.0
Extranodal NK/Tcell lymphoma, nasal type	9	90.0	44.0	1	10.0	88.0	10	45.0
Enteropathy-type T-cell lymphoma	0	0.0	0	2	100.0	57.0	2	57.0
Hepatosplenic T-cell lymphoma	0	0.0	0	2	100.0	57.5	2	57.5
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	0	0	0	0	0	0	0	0
Mycosis fungoides	42	60.9	73.0	27	39.1	61.0	69	67.0
Sezary syndrome	0	0.0	0	1	100.0	86.0	1	86.0
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	3	100.0	67.0	0	0.0	0	3	67.0
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	210	60.9	62.0	135	39.1	68.0	345	65.0
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	25	61.0	66.0	16	39.0	69.5	41	68.0
Anaplastic large cell lymphoma	147	60.0	59.0	98	40.0	56.0	245	58.0
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	22	61.1	39.5	14	38.9	45.0	36	42.5
Classical Hodgkin lymphoma	24	54.5	44.5	20	45.5	57.0	44	51.0
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma	255	52.8	42.0	228	47.2	36.0	483	39.0
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	30	78.9	45.5	8	21.1	54.5	38	47.0
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma	109	72.7	51.0	41	27.3	58.0	150	52.5
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma	4	66.7	41.5	2	33.3	47.5	6	42.0
Malignant lymphoma, NOS	33	52.4	63.0	30	47.6	76.0	63	70.0
Malignant non-Hodgkin lymphoma, NOS	402	51.1	65.0	384	48.9	68.0	786	67.0
<b>Total</b>	<b>5439</b>	<b>53.9</b>	<b>62.0</b>	<b>4654</b>	<b>46.1</b>	<b>66.0</b>	<b>10093</b>	<b>64.0</b>

**Kommentar:** WHO klassifikationen blev introduceret i 2004, hvilket medførte oprettelse af nye diagnosekategorier i LYFO, der ikke tidligere optrådte som selvstændige enheder.

## F: Prognostiske faktorer

**Table F1.** DLBCL: IPI fordelt efter center (2000-2005)

	IPI								Alle
	Lav(0-1)		Lav-Intermediær(2)		Høj-Intermediær(3)		Høj(4-5)		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Rigshospitalet	126	38.2	74	22.4	64	19.4	66	20.0	<b>330</b>
Herlev	75	39.9	43	22.9	41	21.8	29	15.4	<b>188</b>
Hillerød	28	43.8	17	26.6	8	12.5	11	17.2	<b>64</b>
Roskilde	21	45.7	7	15.2	9	19.6	9	19.6	<b>46</b>
Næstved	15	38.5	18	46.2	4	10.3	2	5.1	<b>39</b>
Odense	97	42.7	51	22.5	43	18.9	36	15.9	<b>227</b>
Haderslev	13	31.7	17	41.5	6	14.6	5	12.2	<b>41</b>
Esbjerg	25	35.7	22	31.4	18	25.7	5	7.1	<b>70</b>
Vejle	45	41.3	33	30.3	13	11.9	18	16.5	<b>109</b>
Holstebro	30	41.1	14	19.2	17	23.3	12	16.4	<b>73</b>
Århus	79	37.1	45	21.1	41	19.2	48	22.5	<b>213</b>
Viborg	25	37.3	24	35.8	8	11.9	10	14.9	<b>67</b>
Aalborg	61	37.0	49	29.7	34	20.6	21	12.7	<b>165</b>
Andre	2	25.0	1	12.5	2	25.0	3	37.5	<b>8</b>
<b>Total</b>	<b>642</b>	<b>39.1</b>	<b>415</b>	<b>25.3</b>	<b>308</b>	<b>18.8</b>	<b>275</b>	<b>16.8</b>	<b>1640</b>

**Tabel F2.** FL: FLIPI fordelt efter center (2000-2005)

	FLIPI						Alle
	Lav (0-1)		Intermediær (2)		Høj (>=3)		
	N	%	N	%	N	%	N
Rigshospitalet	63	45.0	36	25.7	41	29.3	<b>140</b>
Herlev	56	50.9	27	24.5	27	24.5	<b>110</b>
Hillerød	16	28.1	23	40.4	18	31.6	<b>57</b>
Roskilde	13	28.9	20	44.4	12	26.7	<b>45</b>
Næstved	12	42.9	8	28.6	8	28.6	<b>28</b>
Odense	42	43.8	25	26.0	29	30.2	<b>96</b>
Haderslev	9	47.4	7	36.8	3	15.8	<b>19</b>
Esbjerg	11	35.5	5	16.1	15	48.4	<b>31</b>
Vejle	34	51.5	21	31.8	11	16.7	<b>66</b>
Holstebro	13	32.5	19	47.5	8	20.0	<b>40</b>
Århus	36	48.0	19	25.3	20	26.7	<b>75</b>
Viborg	14	37.8	12	32.4	11	29.7	<b>37</b>
Aalborg	35	44.9	23	29.5	20	25.6	<b>78</b>
Andre	2	66.7	1	33.3	0	0.0	<b>3</b>
<b>Total</b>	<b>356</b>	<b>43.2</b>	<b>246</b>	<b>29.8</b>	<b>223</b>	<b>27.0</b>	<b>825</b>



## G: Behandlingsrespons og overlevelse efter histologisk undertype

Fig G1. NHL histologigruppe og indleveret behandlingsskema (2000-2005)

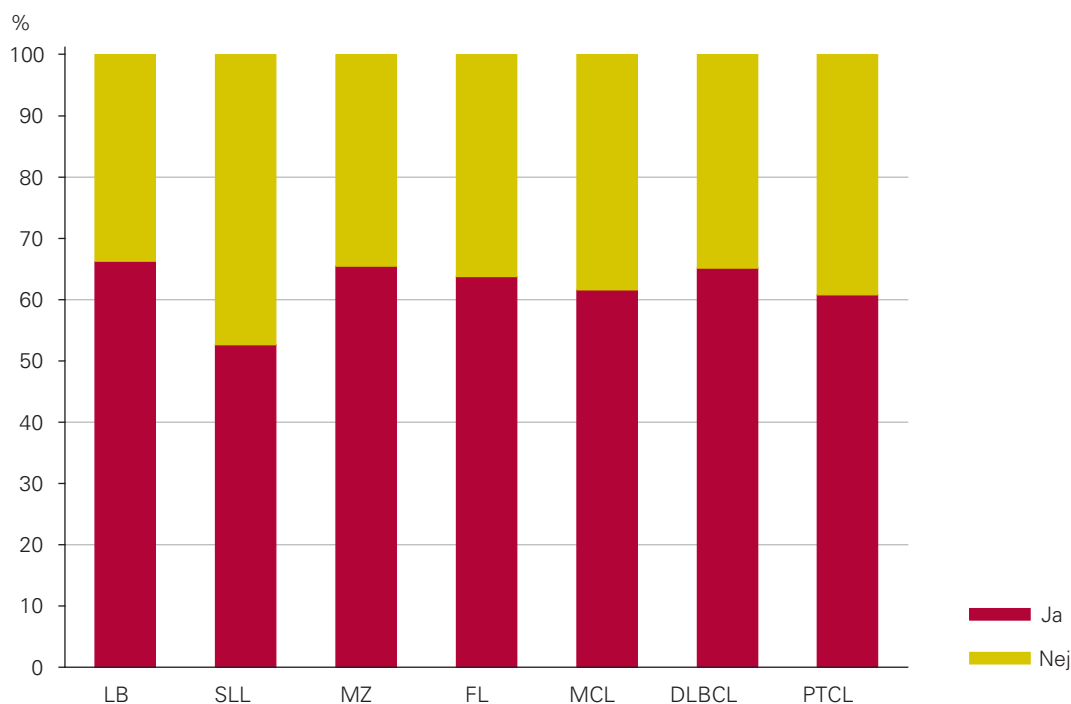
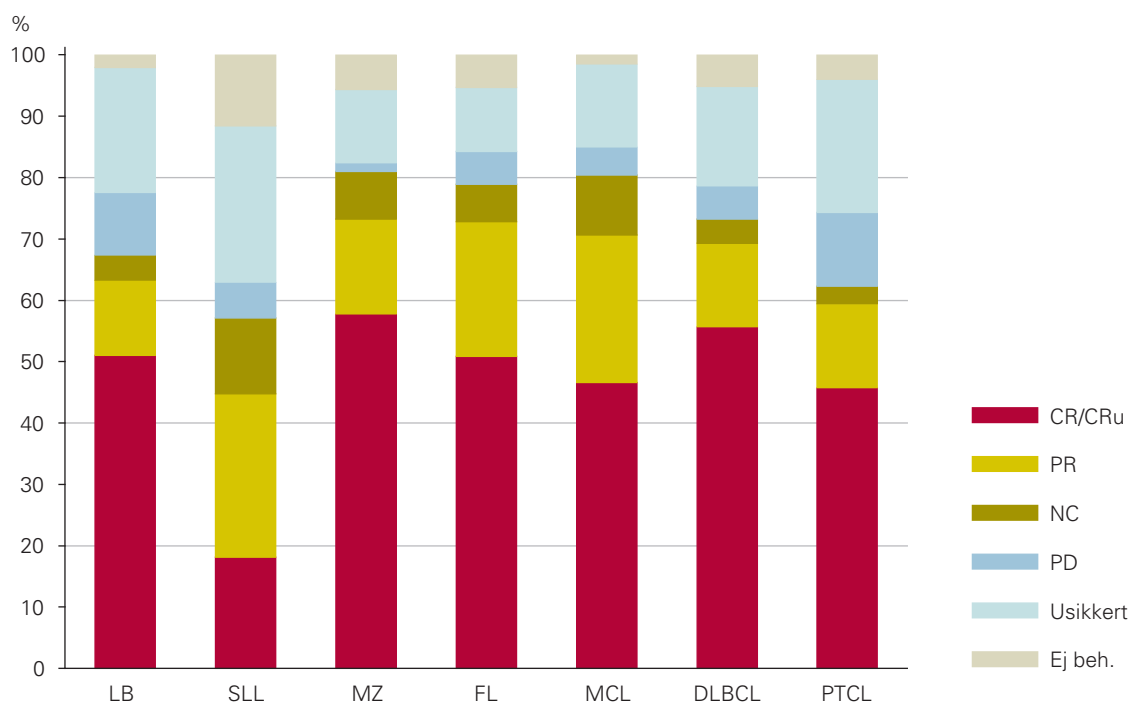
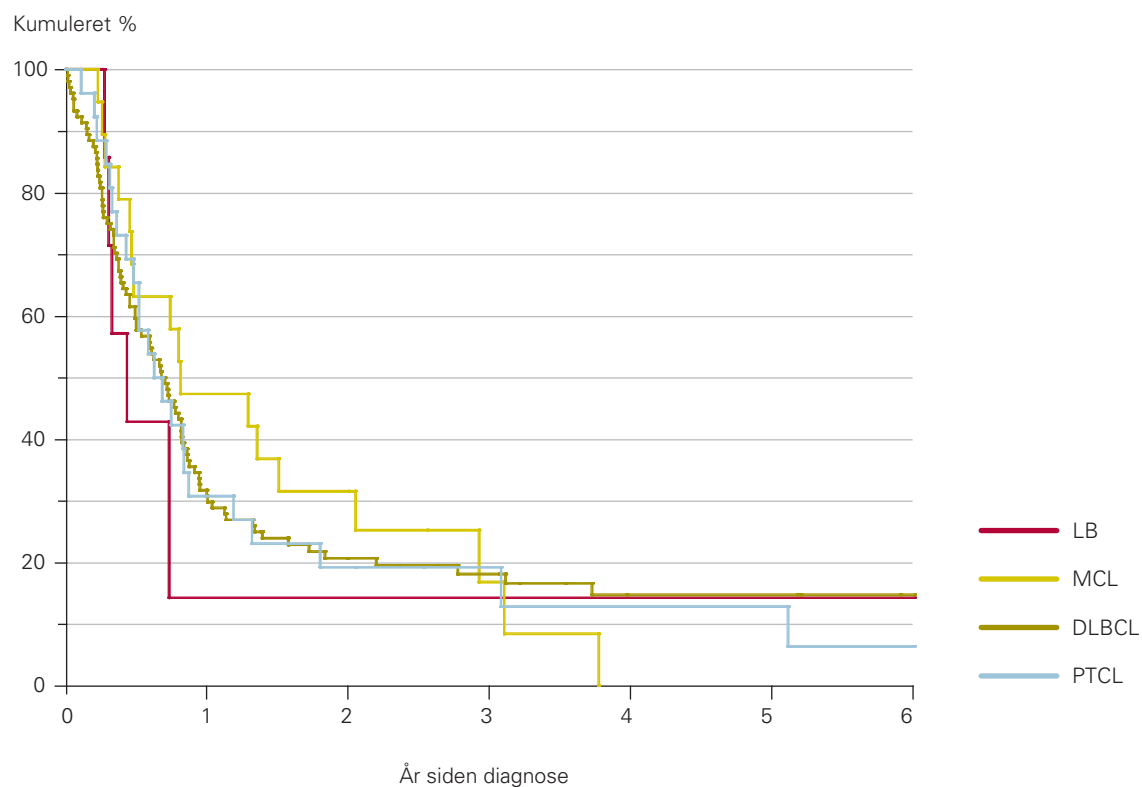


Fig G2. NHL histologigruppe og respons på primær behandling (2000-2005)



**Kommentar:** Der indgår udelukkende patienter med indleveret behandlingsskema.

**Fig G3.** Overlevelse for patienter med refraktær sygdom (2000-2005)



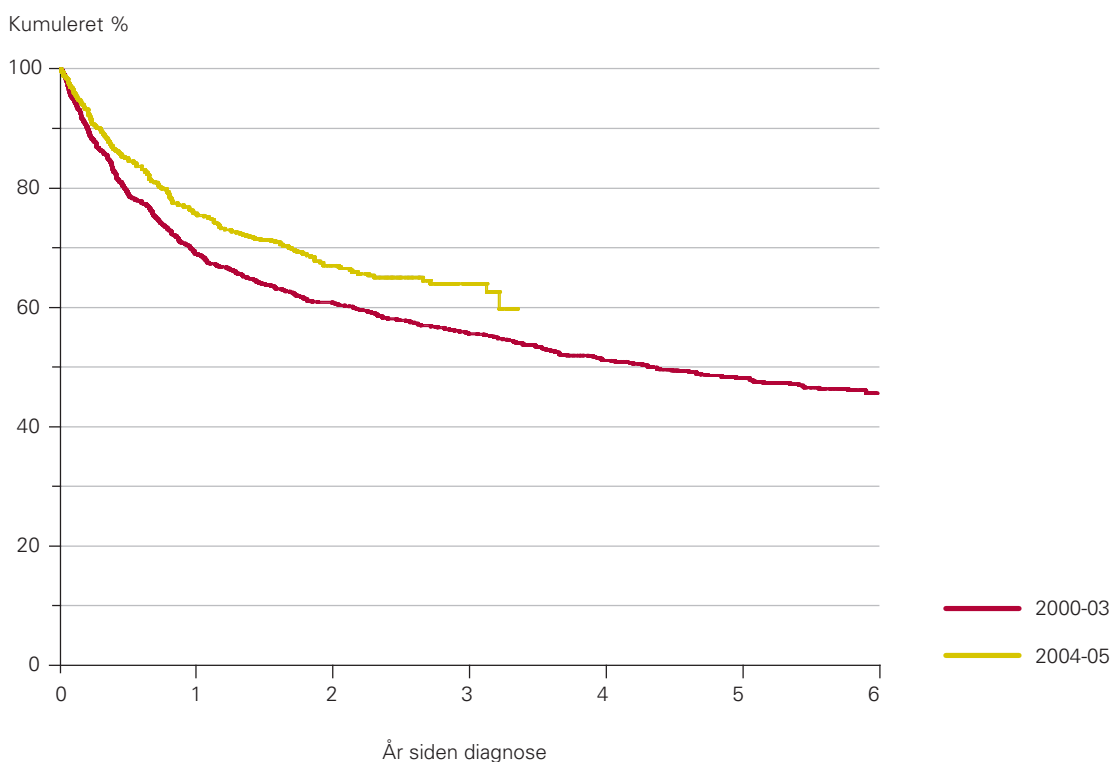
**Kommentar:** For patienter, der ikke opnår respons på primærbehandlingen, synes der ikke at være væsentlig forskel i overlevelsen for LB, MCL, DLBCL og PTCL.

**Tabel G1.** Primære behandlingsrespons for DLBCL (2000-2005)

	CR/CRu		Resten		Alle
	N	%	N	%	N
2000-03	427	53.4	373	46.6	<b>800</b>
2004-05	193	61.5	121	38.5	<b>314</b>
<b>Total</b>	<b>620</b>	<b>55.7</b>	<b>494</b>	<b>44.3</b>	<b>1114</b>

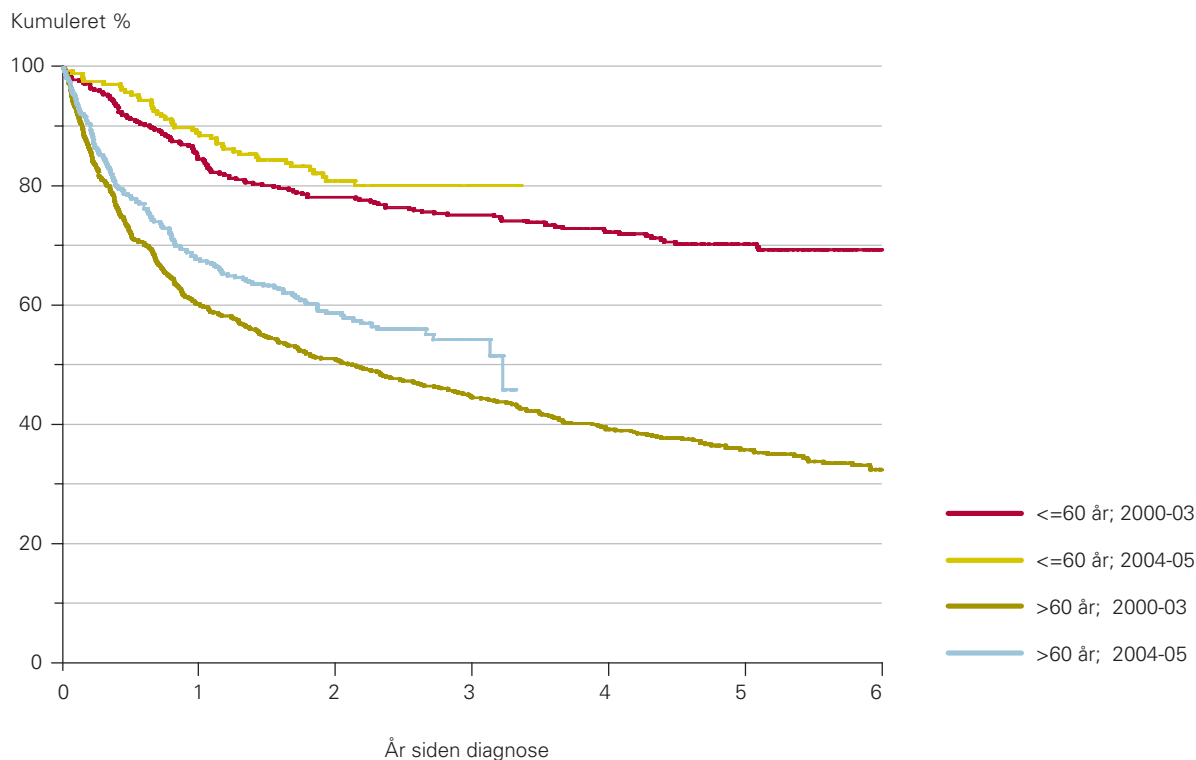
**Kommentar:** Der er indtrådt en signifikant øgning i andelen af patienter, som opnår CR/CRu. Tabellen indeholder kun den andel af patienterne, som der er indleveret behandlingsskema for.

**Fig G4.** Overlevelse for DLBCL opdelt efter diagnoseår



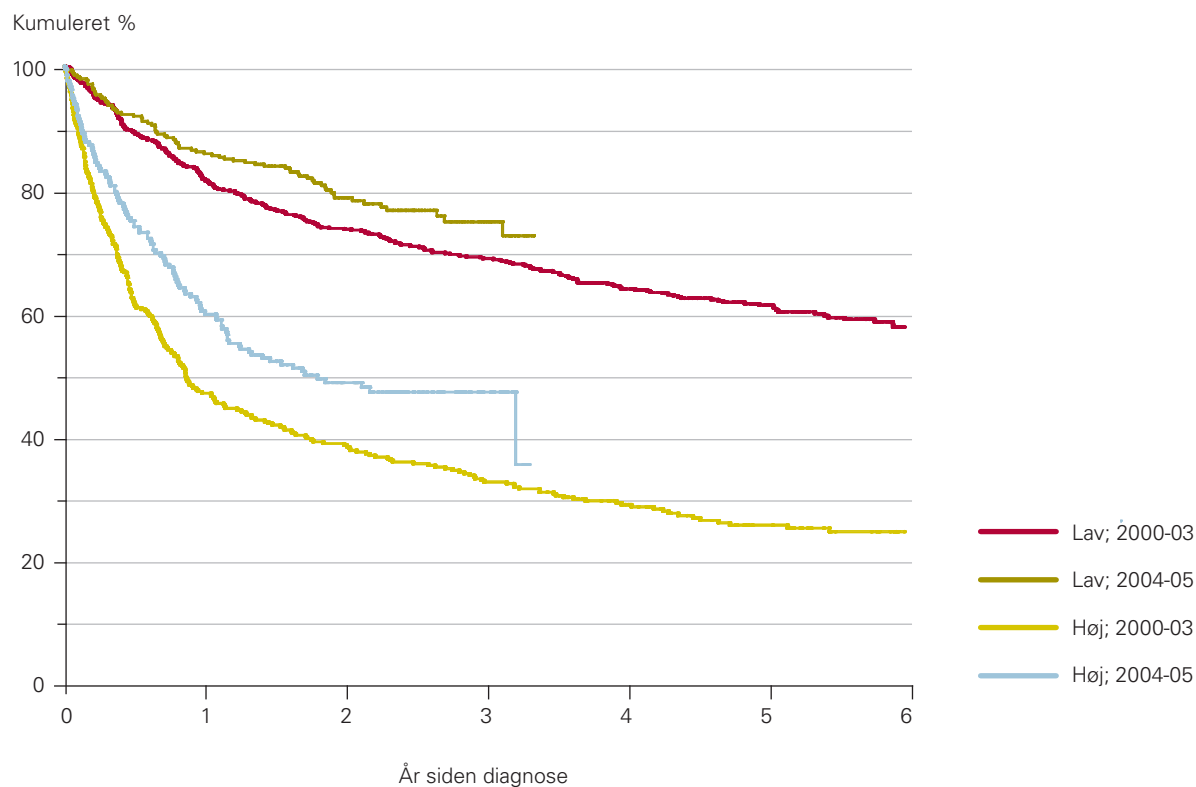
**Kommentar:** Der er indtrådt en signifikant øgning i overlevelsen for DLBCL, idet f.eks. 3-års overlevelsen er øget fra 56% i perioden 2000-2003 til 63% i perioden 2004-5. Øgningen kan formentlig primært henføres til intensivering af behandlingsfrekvens samt tillæg af monoklonale antistoffer i behandlingsregimerne.

**Fig G5.** Overlevelse for DLBCL opdelt efter diagnoseår og alder



**Kommentar:** Den i figur G4 viste signifikante øgning i overlevelsen er indtrådt for både ældre og yngre i den sene periode. Den relative forskel (hazard ratio) mellem de to aldersgrupper adskiller sig ikke fra hinanden eller fra forskellen i figur G4.

**Fig G6.** Overlevelse for DLBCL opdelt efter diagnoseår og IPI



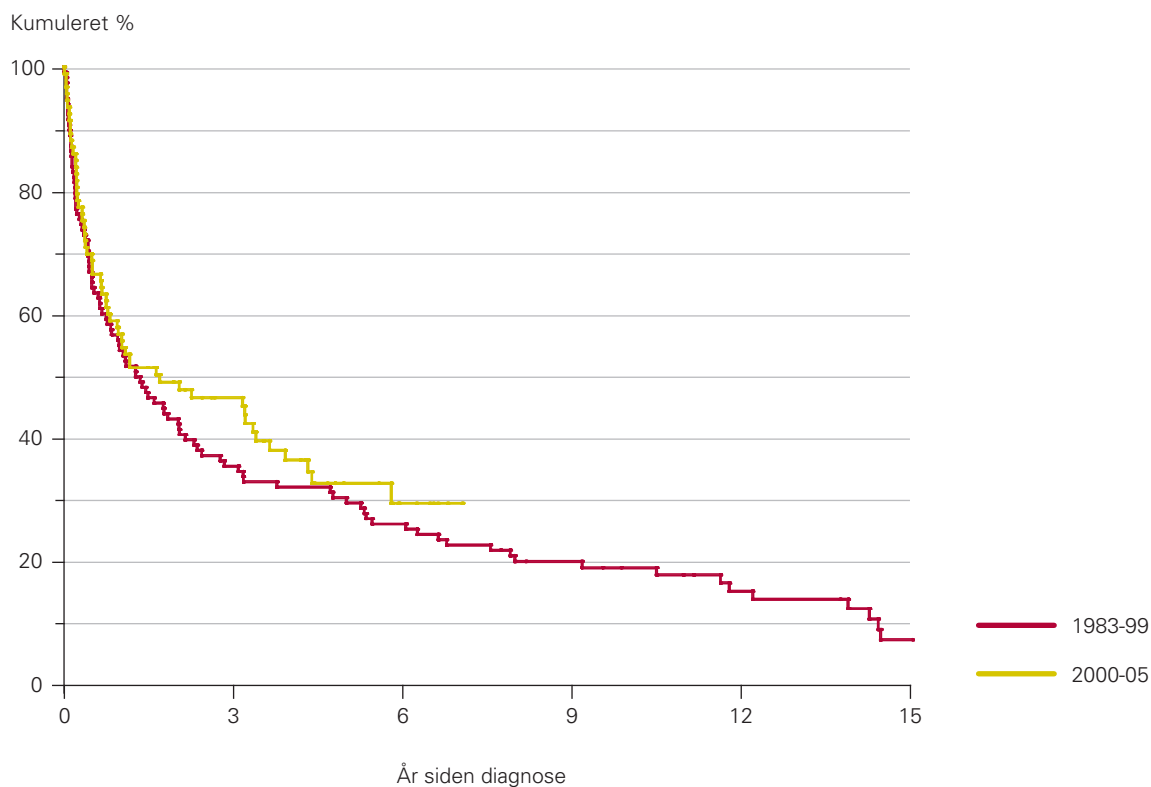
**Kommentar:** Der er indtrådt en signifikant øgning i overlevelsen for både patienter med lav (0-2) og høj (3-5) IPI i den sene periode. Den relative forskel (hazard ratio) mellem de to IPI-grupper adskiller sig ikke fra hinanden eller fra forskellen i figur G4.

**Tabel G3.** Primære CNS-lymfomer (1983-2005)

	CR/CRu		Resten		Alle
	N	%	N	%	N
1983-99	51	42.9	68	57.1	<b>119</b>
2000-05	28	41.8	39	58.2	<b>67</b>
<b>Total</b>	<b>79</b>	<b>42.5</b>	<b>107</b>	<b>57.5</b>	<b>186</b>

**Kommentar:** Der er en uændret andel af patienterne, som opnår CR/CRu i hele perioden. Tabellen indeholder kun den andel af patienterne, som der er indleveret behandlingskema for.

**Fig G7.** Overlevelse for primære CNS-lymfomer opdelt efter diagnoseår



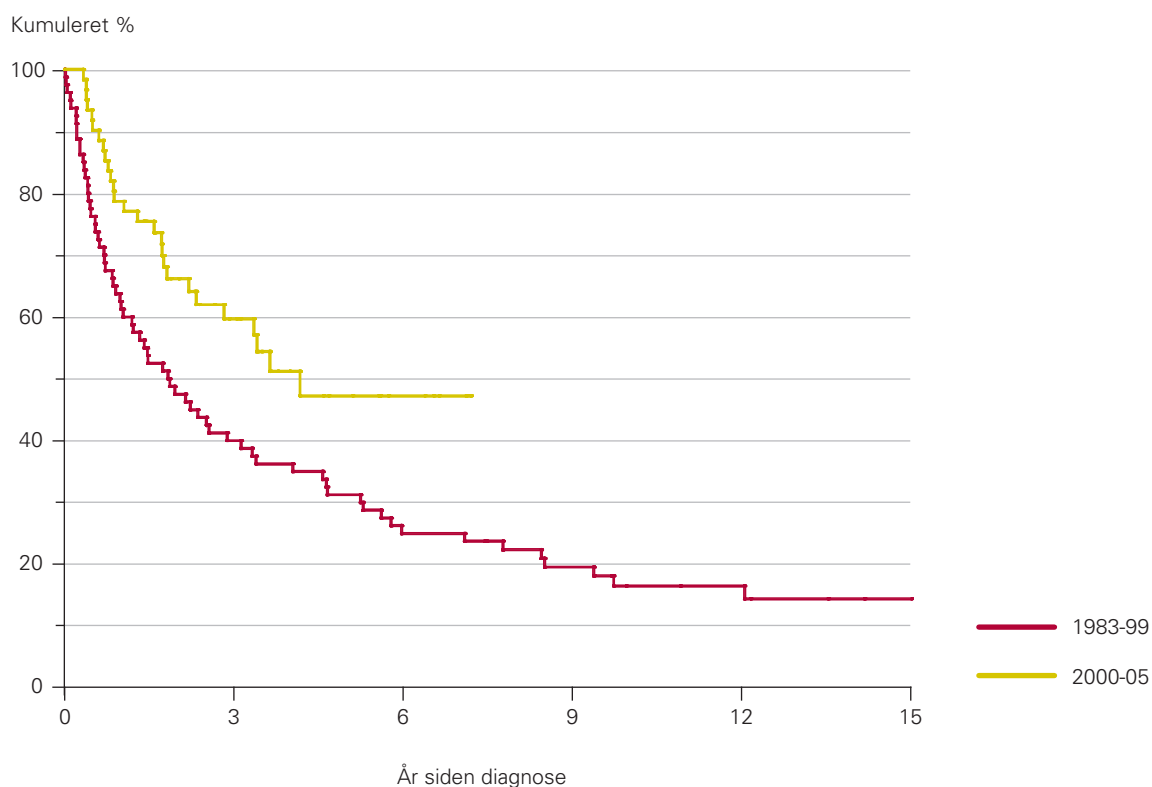
**Kommentar:** Overlevelsen er uændret gennem hele perioden.

**Tabel G5.** Lokalisation testis (1983-2005)

	CR/CRu		Resten		Alle
	N	%	N	%	N
1983-99	47	58.0	34	42.0	<b>81</b>
2000-05	20	60.6	13	39.4	<b>33</b>
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>58.8</b>	<b>47</b>	<b>41.2</b>	<b>114</b>

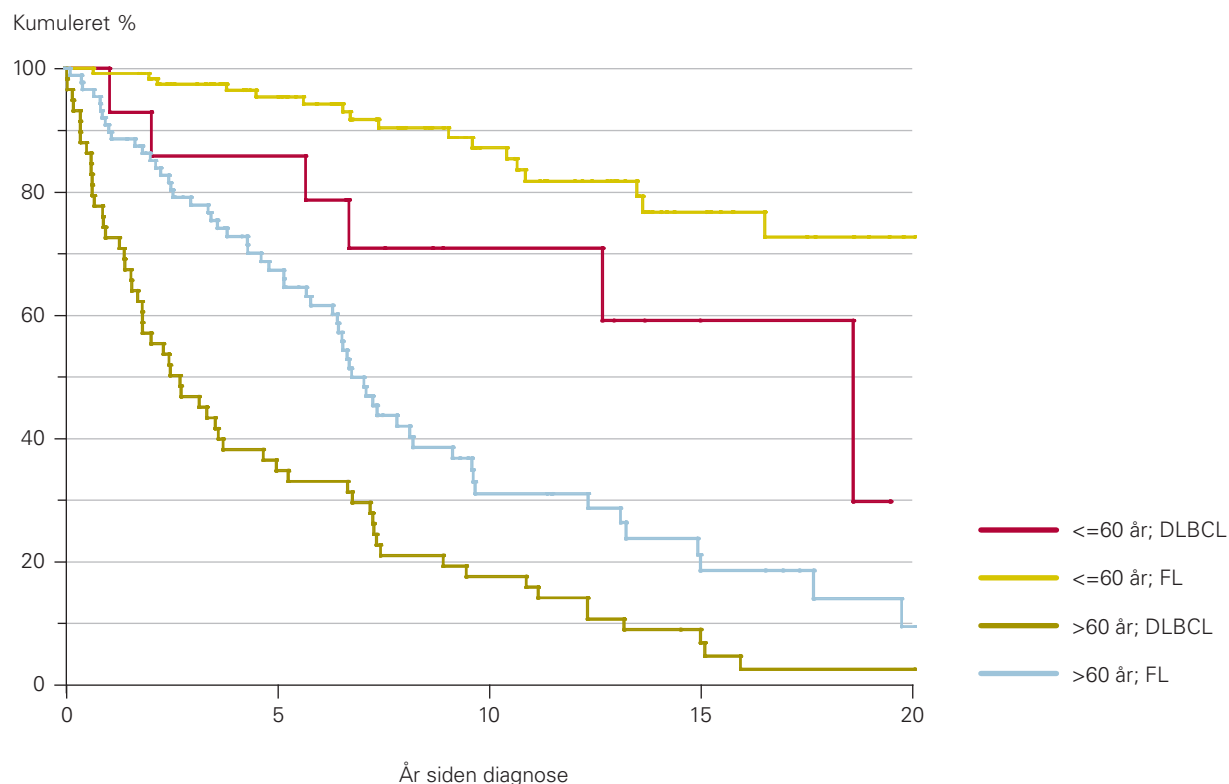
**Kommentar:** Der er en uændret andel af patienterne, som opnår CR/CRu i hele perioden. Tabellen indeholder kun den andel af patienterne, som der er indleveret behandlingsskema for.

**Fig G8.** Overlevelse vedr. lokalisation testis opdelt efter diagnoseår



**Kommentar:** Der er indtrådt en signifikant øgning i overlevelsen i den sene periode. Øgningen skyldes formentlig primært en systematisk indførelse af CNS-profylakse gennem slutningen af den tidlige periode.

**Fig G9.** Overlevelse for stadium I & II behandlet med radioterapi alene (1983-2005)



**Kommentar:** Ingen af grupperne synes at opnå et overlevelsplateau. Der bemærkes en meget stor overlevelsforsskel mellem ældre (>60 år) og yngre (<=60 år) patienter indenfor begge histologigrupper. Medianoverlevelsen for ældre DLBCL er lav (ca. 2,5 år), specielt hvis man tænker på, at der i nærværende analyse ikke er inkluderet tilfælde med 'bulky' sygdom. Dette fund kan muligvis tyde på understaging. I alt fald understreges behovet for en primær behandlingsstrategi, der inkluderer kemoterapi.

**Tabel G6.** Strålebehandling fordelt efter center (1983-2005)

	Strålebehandling				Alle
	Ja		Nej		
	N	%	N	%	N
Rigshospitalet	362	49.3	372	50.7	<b>734</b>
Herlev	112	33.5	222	66.5	<b>334</b>
Odense	537	33.1	1087	66.9	<b>1624</b>
Århus	518	27.1	1394	72.9	<b>1912</b>
Aalborg	394	29.3	953	70.7	<b>1347</b>
Øvrige	496	22.0	1759	78.0	<b>2255</b>
<b>Total</b>	<b>2419</b>	<b>29.5</b>	<b>5787</b>	<b>70.5</b>	<b>8206</b>

**Kommentar:** Bortset fra ét center, hvor den er anvendt i ca. 50% af alle tilfælde, anvendes radioterapi i samme omfang på de øvrige centre, i ca 30% af tilfældene.

**Tabel G7.** Strålebehandling fordelt efter histologisk undergruppe (1983-2005)

	Strålebehandling				Alle
	Ja		Nej		
	N	%	N	%	N
DLBCL	1003	31.8	2148	68.2	<b>3151</b>
FL	420	29.1	1022	70.9	<b>1442</b>
LBL	16	16.7	80	83.3	<b>96</b>
BL	13	15.3	72	84.7	<b>85</b>
NHL OS	443	20.6	1708	79.4	<b>2151</b>
NHL NOS	198	26.9	538	73.1	<b>736</b>
HL	315	62.5	189	37.5	<b>504</b>
L NOS	11	26.8	30	73.2	<b>41</b>
<b>Total</b>	<b>2419</b>	<b>29.5</b>	<b>5787</b>	<b>70.5</b>	<b>8206</b>

**Kommentar:** Som ventet, er HL den lymfomtype, hvortil radioterapi hyppigst anvendes.

**Tabel G8.** Strålebehandling fordelt efter udvalgte histologiske undergrupper og center (1983-2005)

		Strålebehandling				Alle
		Ja		Nej		
		N	%	N	%	N
DLBCL	Rigshospitalet	143	54.8	118	45.2	<b>261</b>
	Herlev	42	35.0	78	65.0	<b>120</b>
	Odense	253	37.4	424	62.6	<b>677</b>
	Århus	183	25.8	526	74.2	<b>709</b>
	Aalborg	181	31.6	391	68.4	<b>572</b>
	Øvrige	201	24.8	611	75.2	<b>812</b>
	Total	1003	31.8	2148	68.2	<b>3151</b>
FL	Rigshospitalet	45	42.5	61	57.5	<b>106</b>
	Herlev	20	32.3	42	67.7	<b>62</b>
	Odense	95	38.6	151	61.4	<b>246</b>
	Århus	93	29.1	227	70.9	<b>320</b>
	Aalborg	48	22.1	169	77.9	<b>217</b>
	Øvrige	119	24.2	372	75.8	<b>491</b>
	Total	420	29.1	1022	70.9	<b>1442</b>
HL	Rigshospitalet	115	72.8	43	27.2	<b>158</b>
	Herlev	27	62.8	16	37.2	<b>43</b>
	Odense	30	45.5	36	54.5	<b>66</b>
	Århus	63	65.6	33	34.4	<b>96</b>
	Aalborg	44	60.3	29	39.7	<b>73</b>
	Øvrige	36	52.9	32	47.1	<b>68</b>
	Total	315	62.5	189	37.5	<b>504</b>

**Kommentar:** Bortset fra ét center, hvor radioterapien anvendes oftere, er denne behandlingsmodalitet benyttet i nogenlunde samme omfang på de øvrige centre. Den førnævnte forskel synes dog overvejende at gælde NHL. Ved HL er radioterapifrekvensen hos et af centrene signifikant lavere end gennemsnittet.

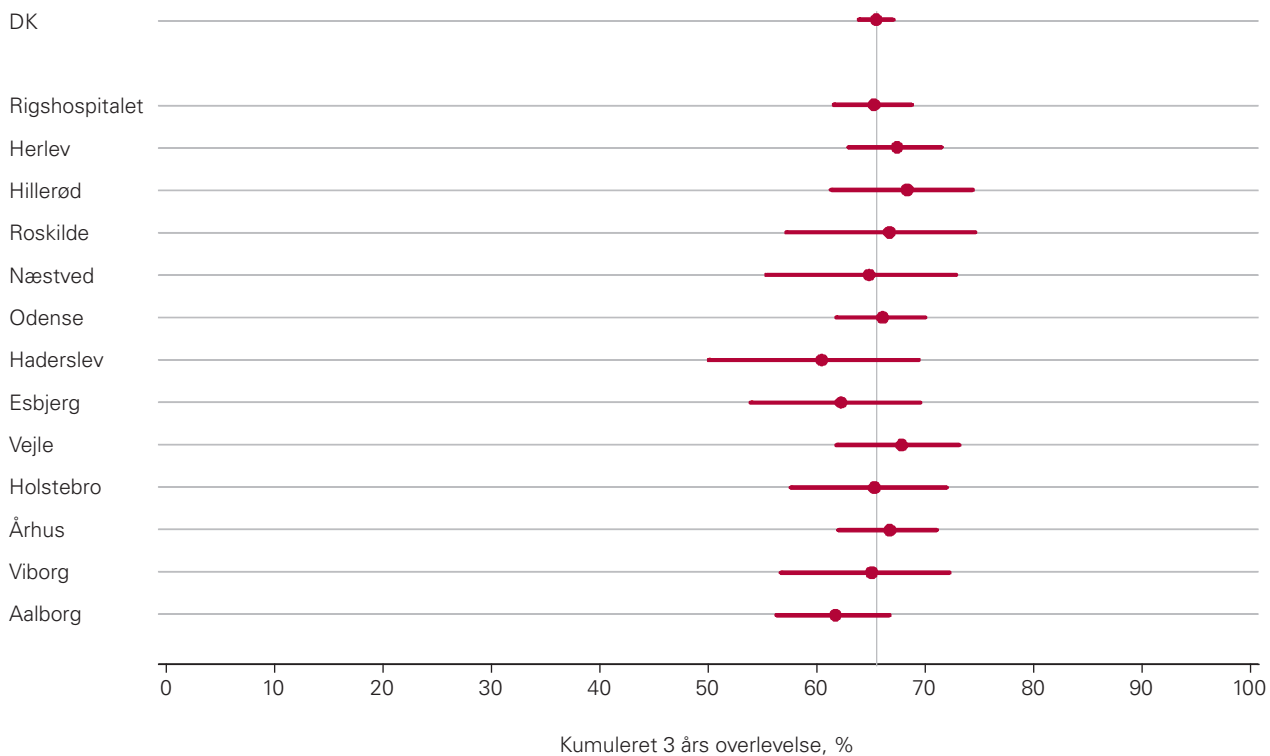




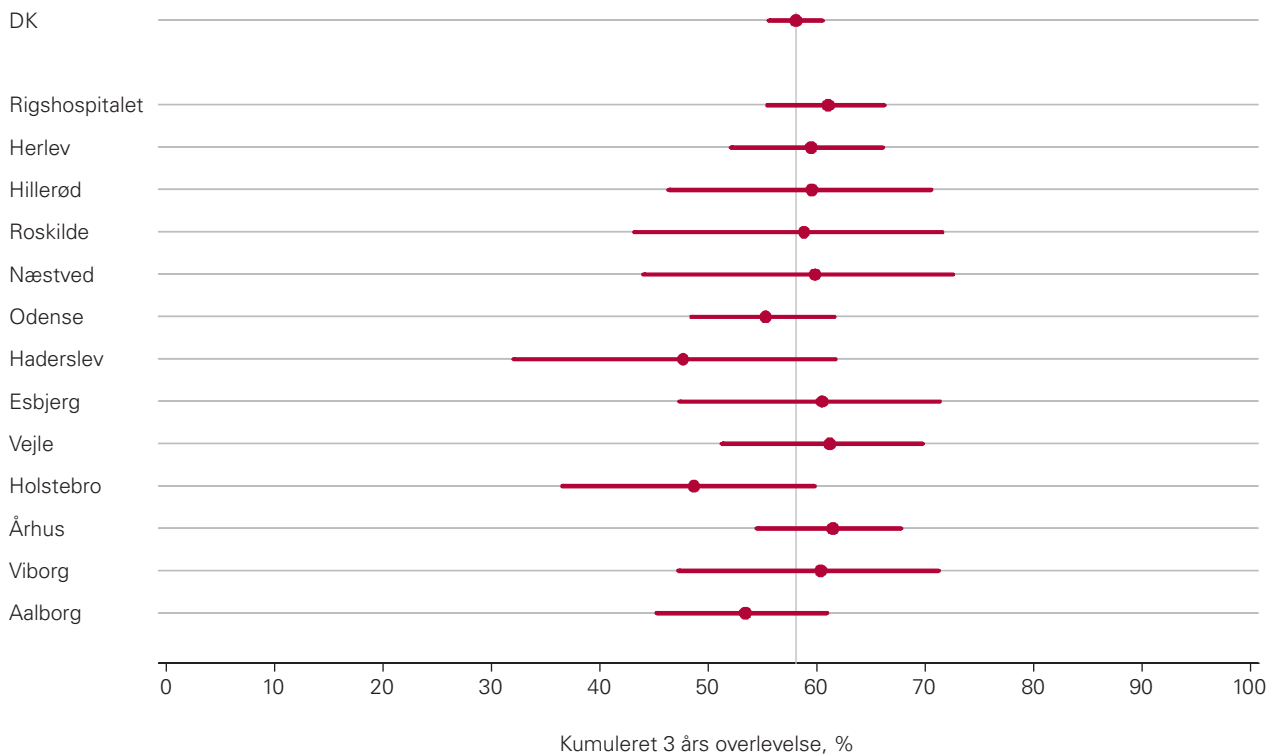
**3-års overlevelse, med  
95% sikkerhedsgrænser  
på landsplan og efter center  
(2000-2005)**

**H: 3-års overlevelse, med 95% sikkerhedsgrenser, på landsplan og efter center (2000-2005)**

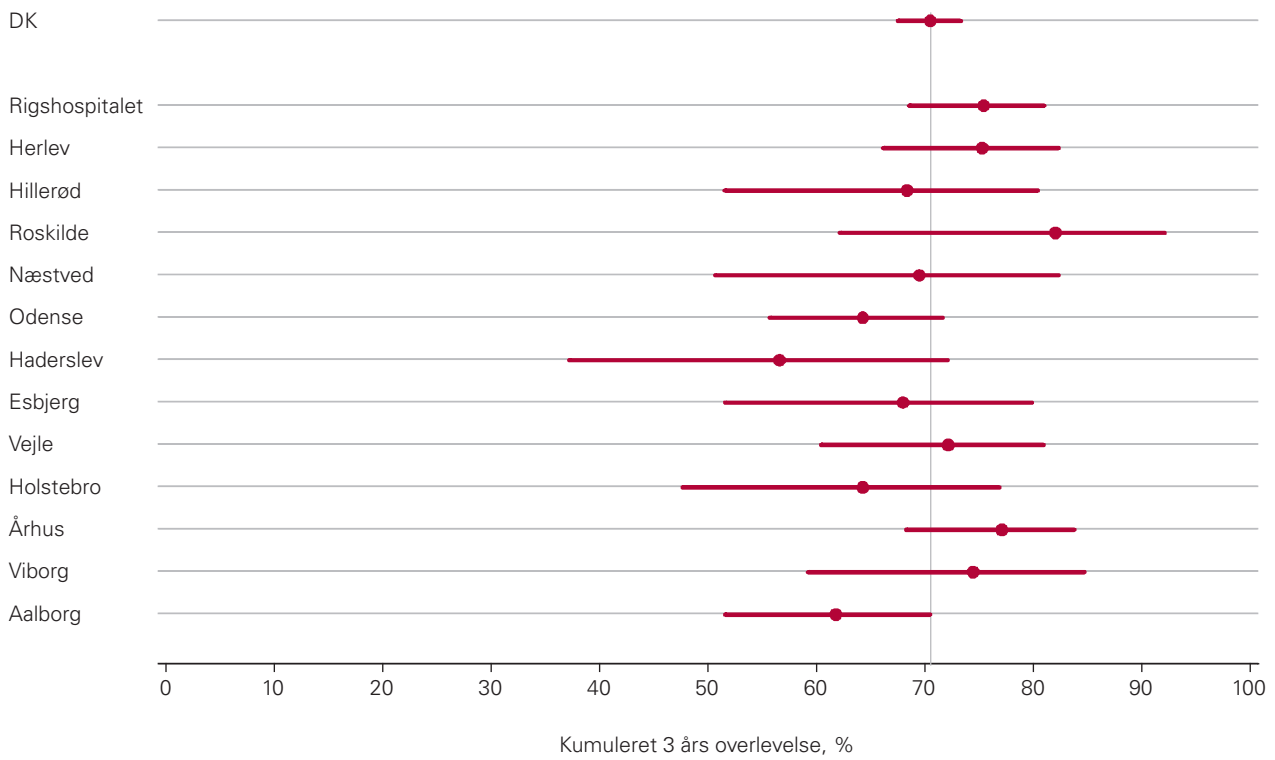
**Fig H1. NHL**



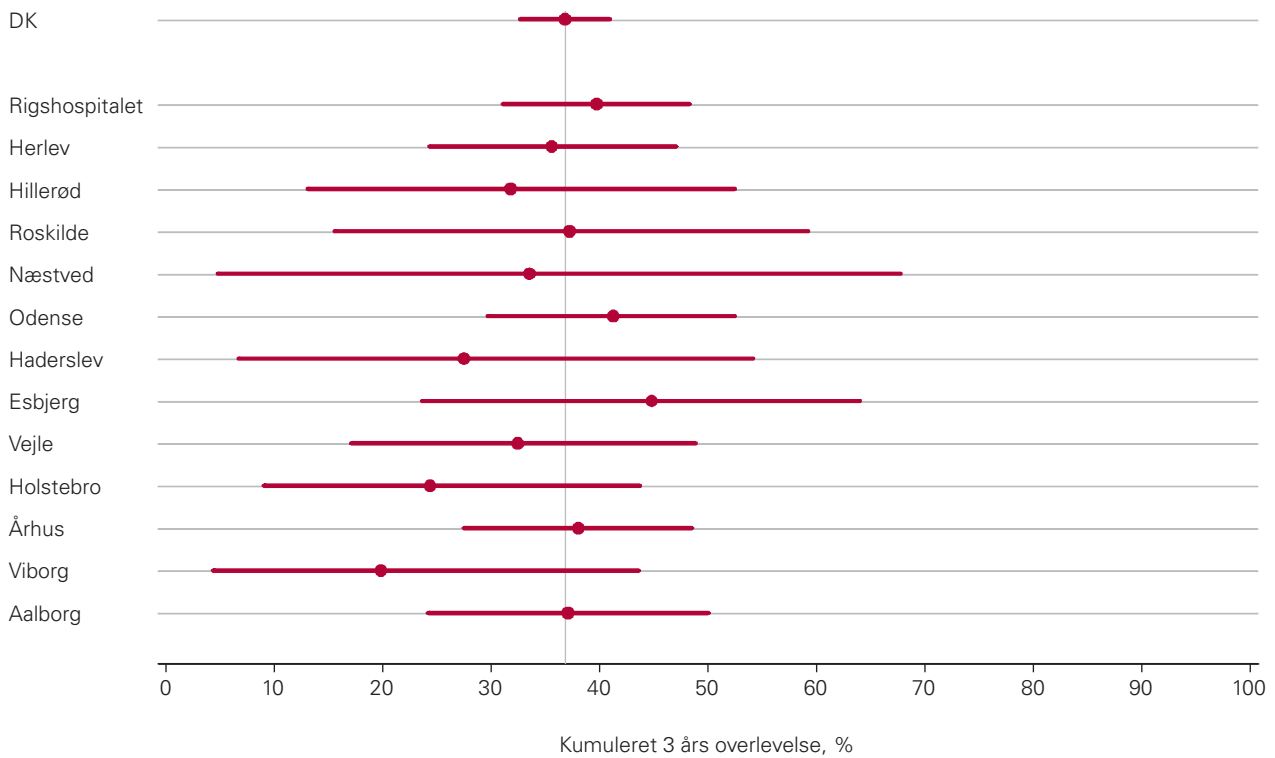
**Fig H2. DLBCL**



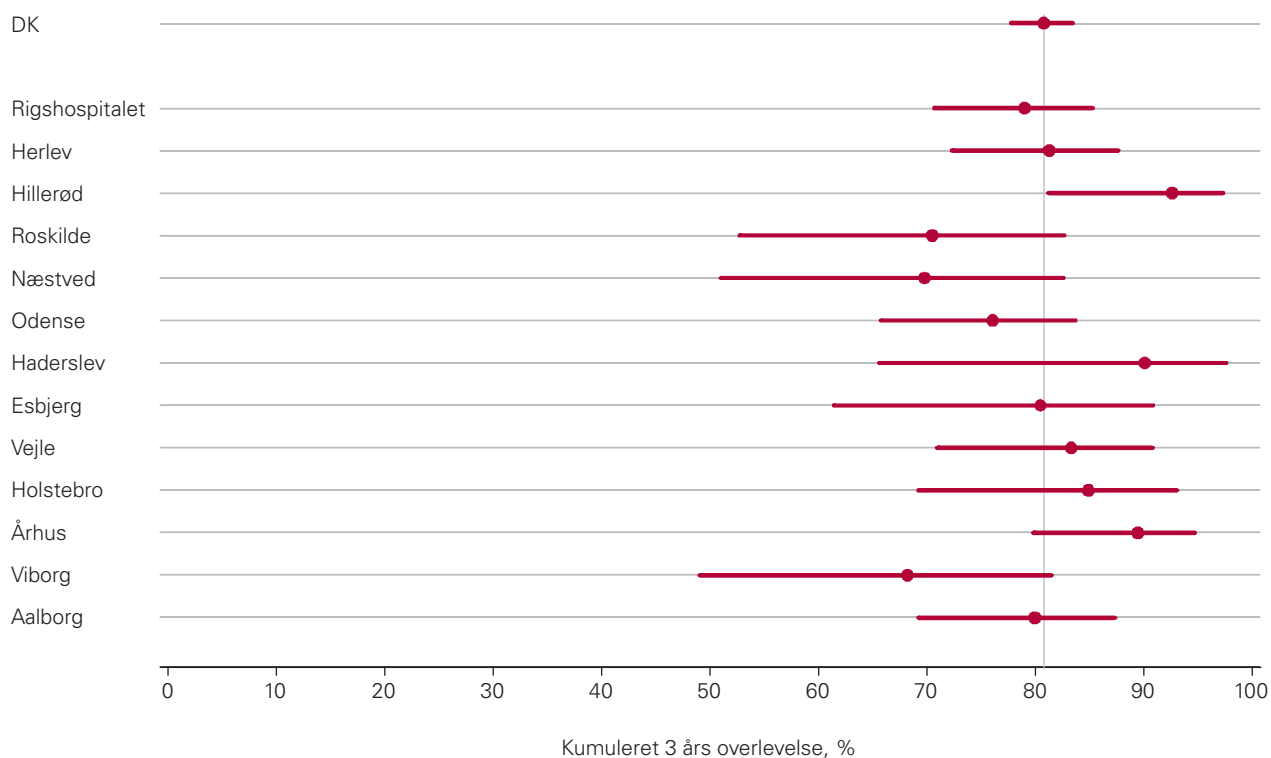
**Fig H3. DLBCL IPI 0-2**



**Fig H4. DLBCL IPI 3-5**

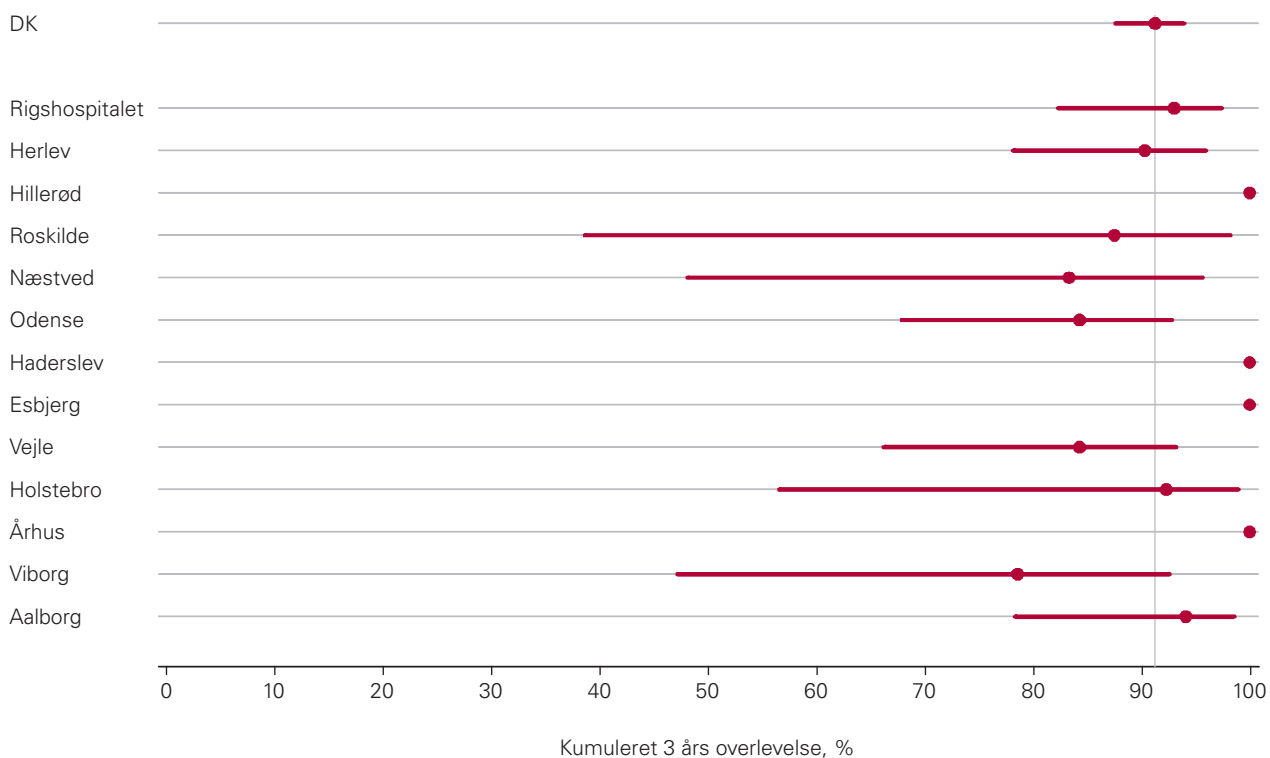


**Fig H5. FL**

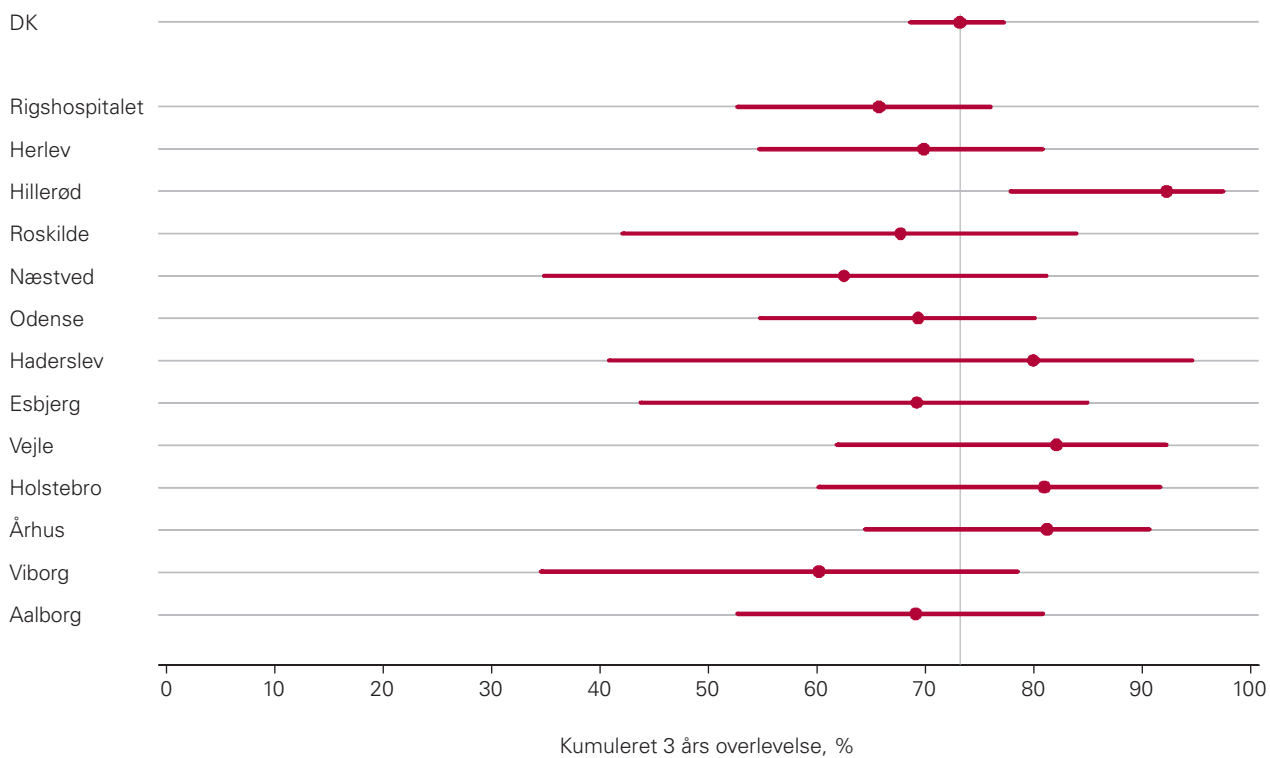


**Kommentar:** Den højere 3-års overlevelse for ét center kan primært tilskrives insufficient indberetning.

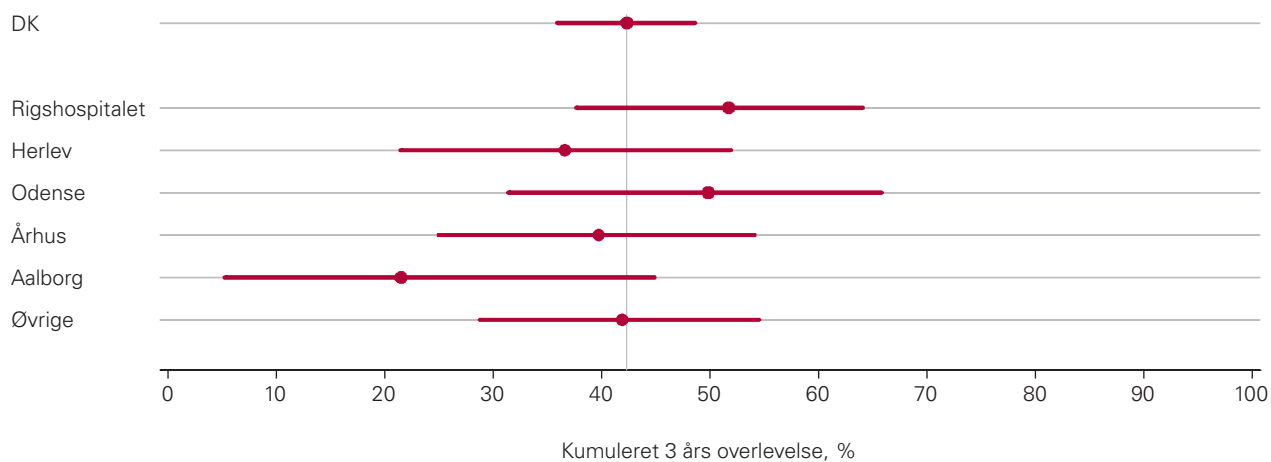
**Fig H6. FL FLIPI 0-1**



**Fig H7. FL FLIPI 2-5**

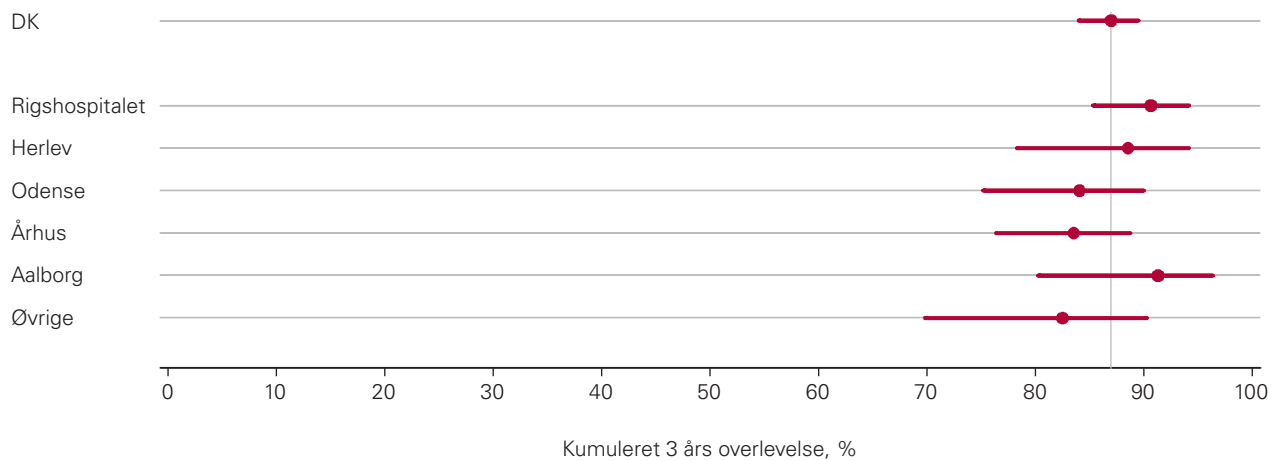


**Fig H8. T-NHL**



**Kommentar:** Kutane T-NHL er ikke indeholdt i figuren.

**Fig H9. HL**



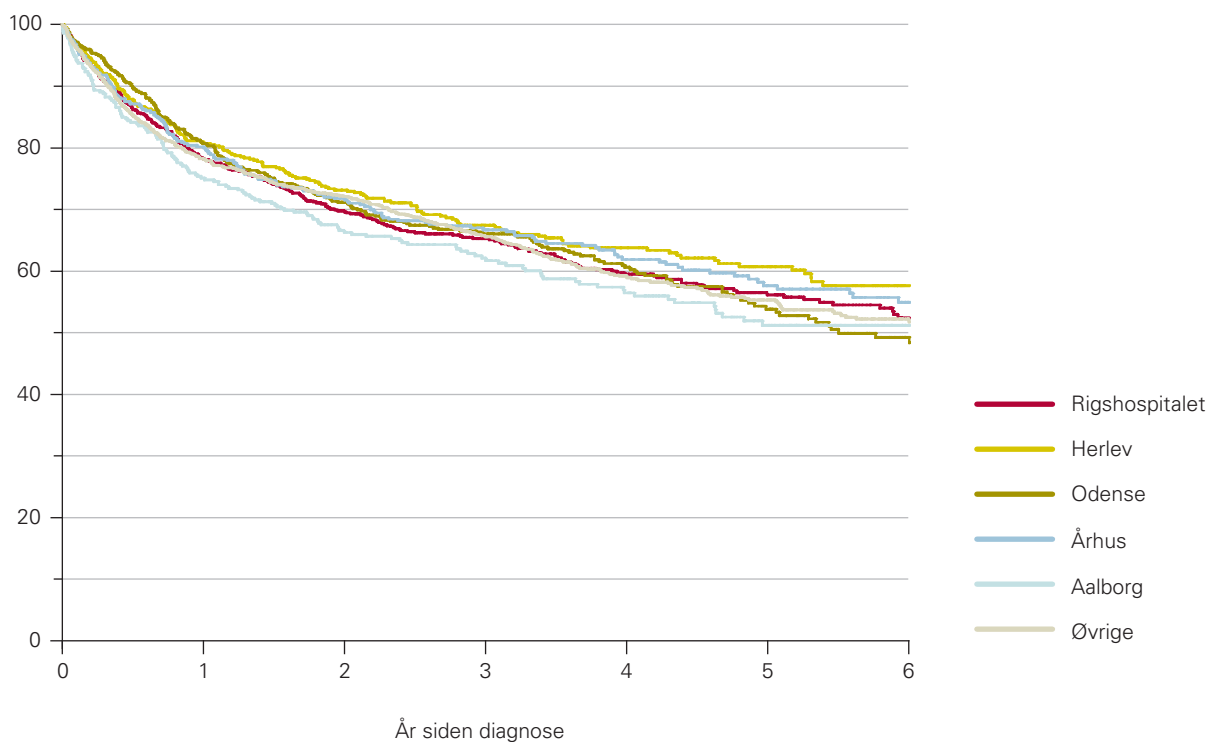


Overlevelse frem til 6 år  
efter center (2000-2005)

## I: Overlevelse frem til 6 år efter center (2000-2005)

**Fig I1a. NHL**

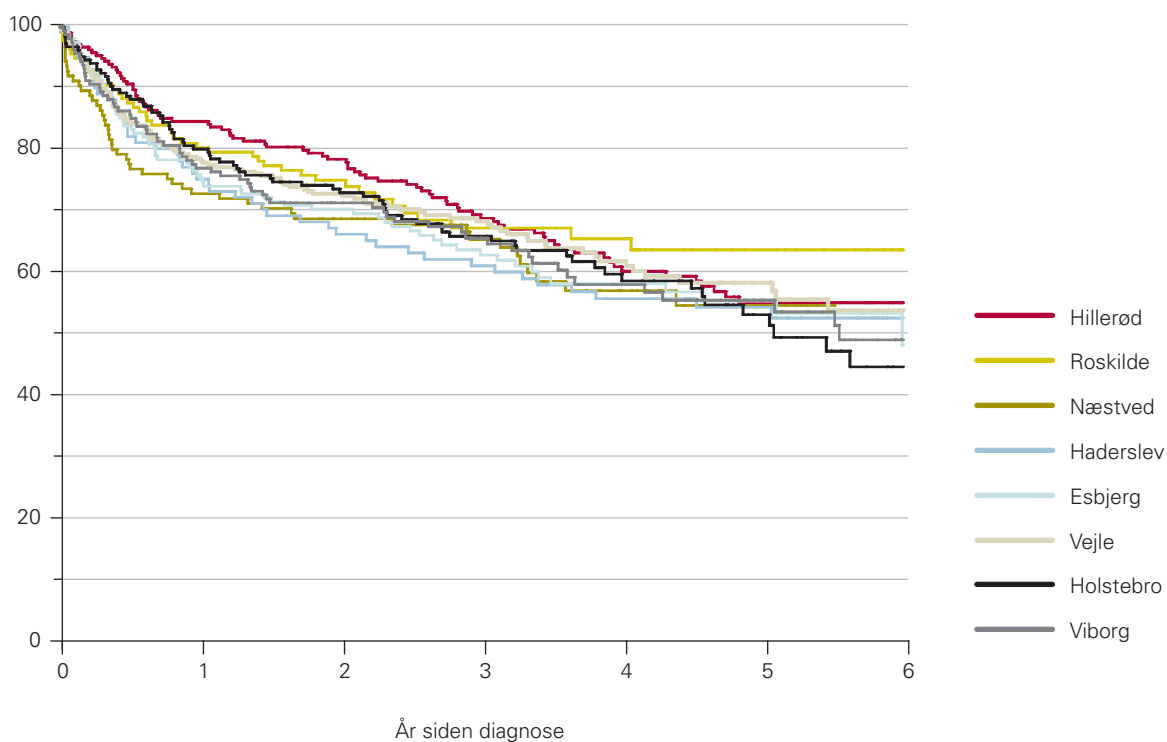
Kumuleret overlevelse %



**Kommentar:** "Øvrige" er de centre i figur H1, som ikke er centerafdelinger

**Fig I1b. NHL**

Kumuleret overlevelse %

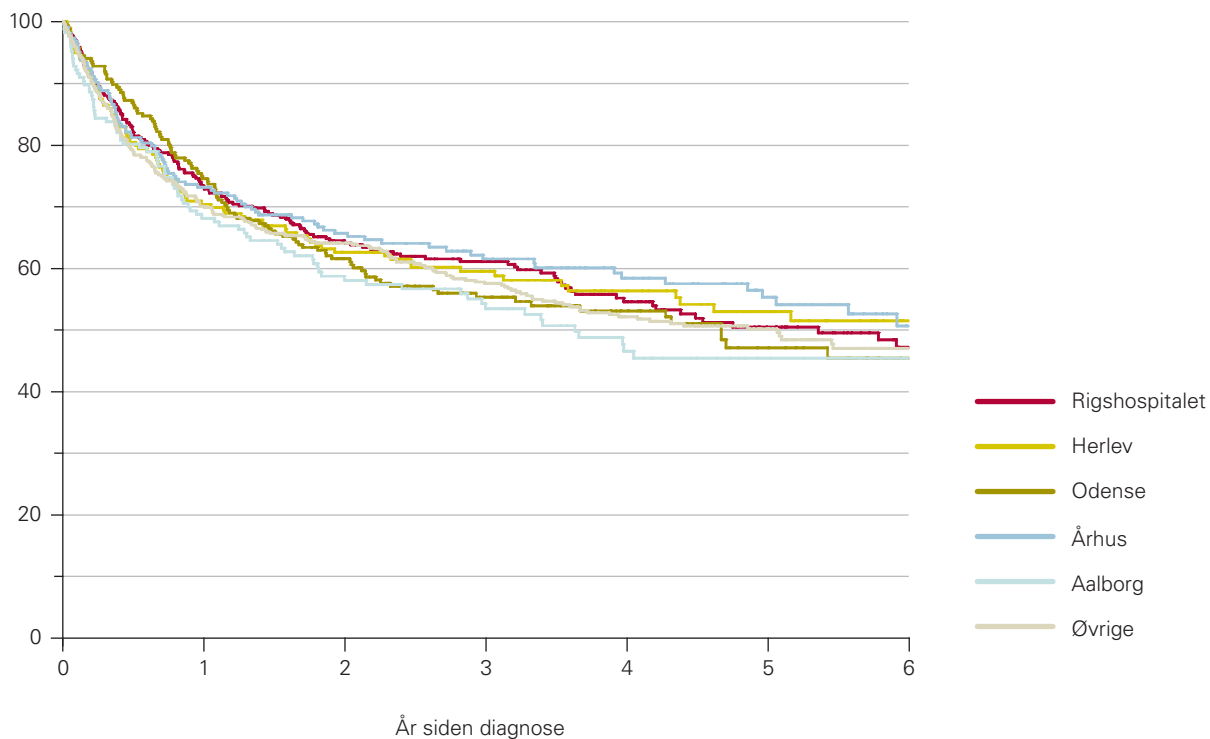


**Kommentar:** Denne figur udspecificerer "Øvrige" i figur I1a.



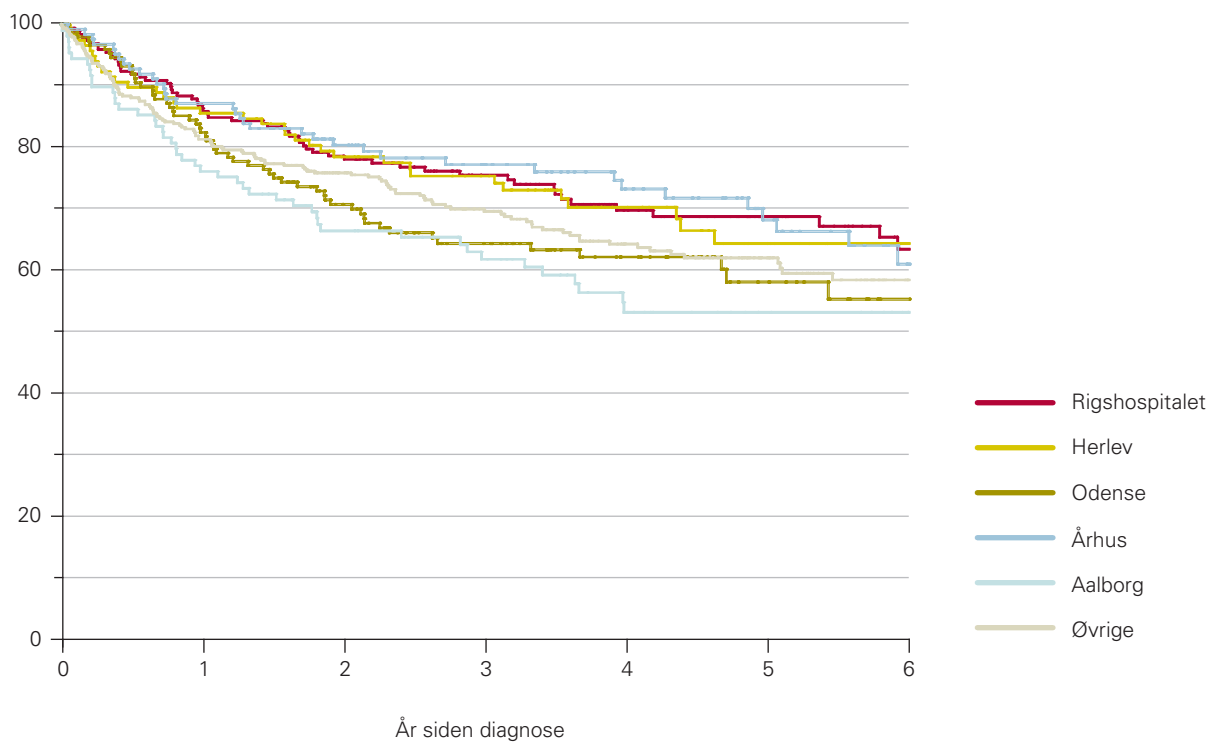
**Fig 12.** DLBCL

Kumuleret overlevelse %



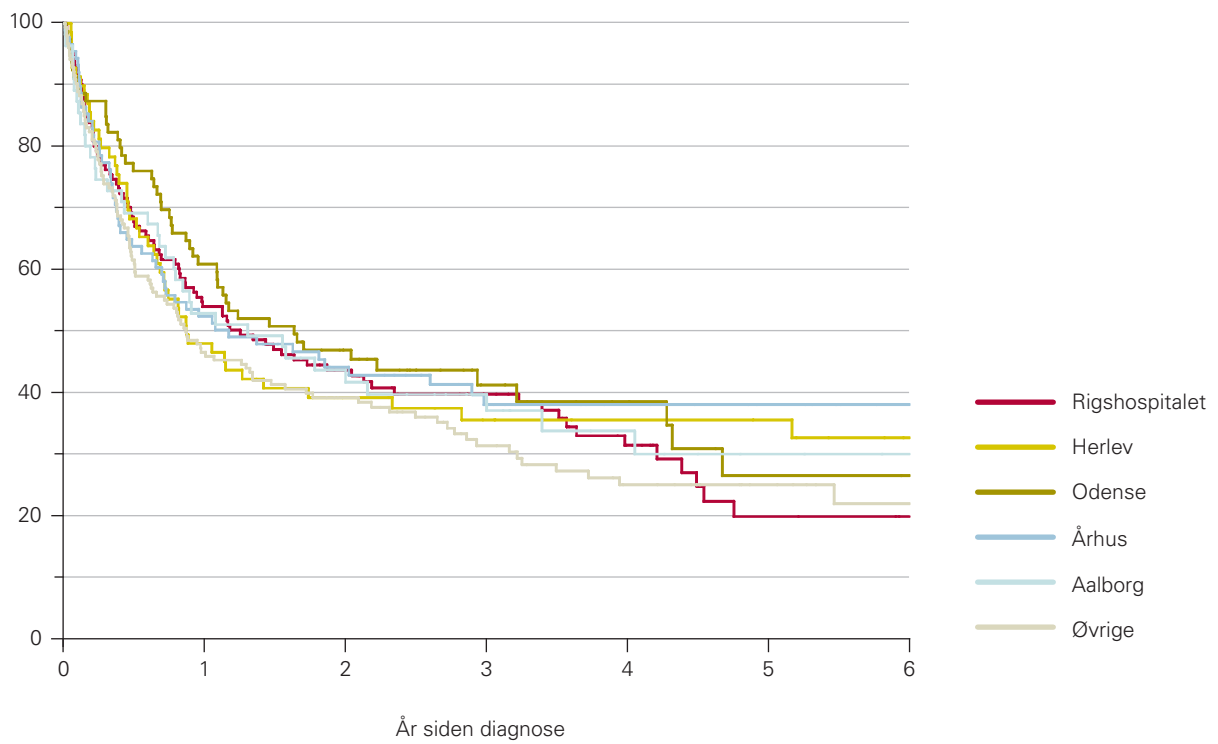
**Fig 13.** DLBCL IPI 0-2

Kumuleret overlevelse %



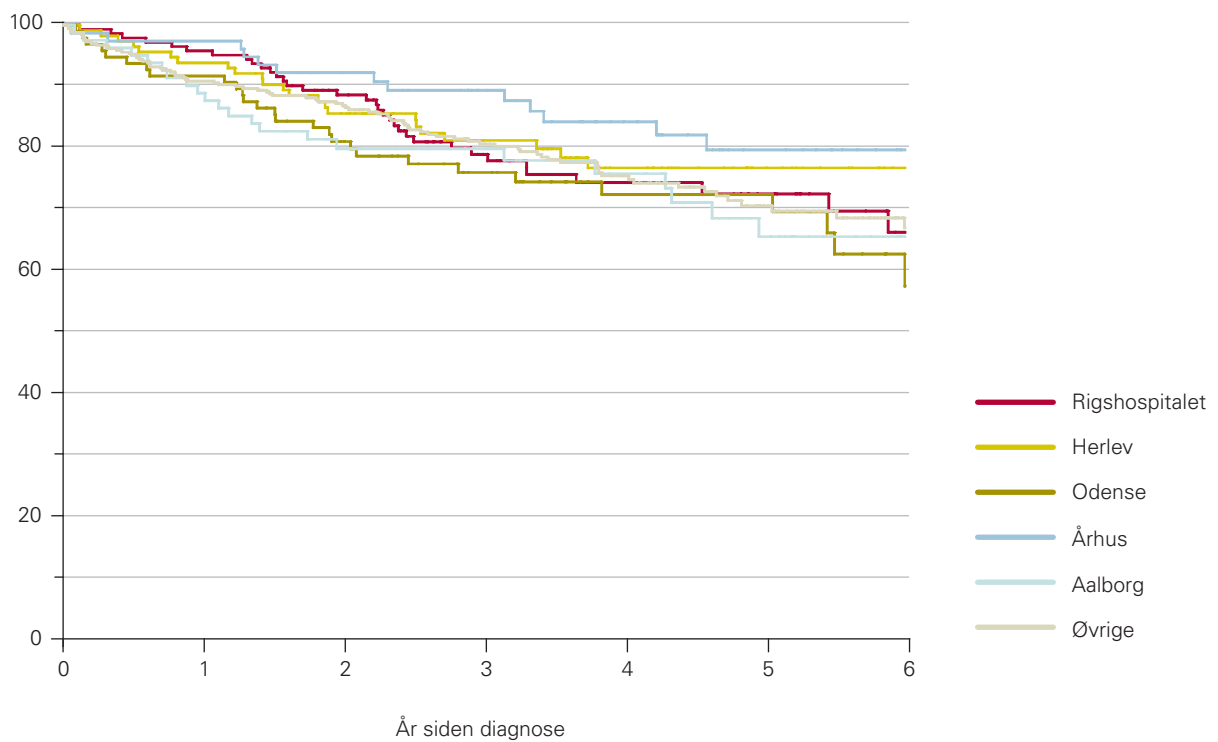
**Fig I4.** DLBCL IPI 3-5

Kumuleret overlevelse %



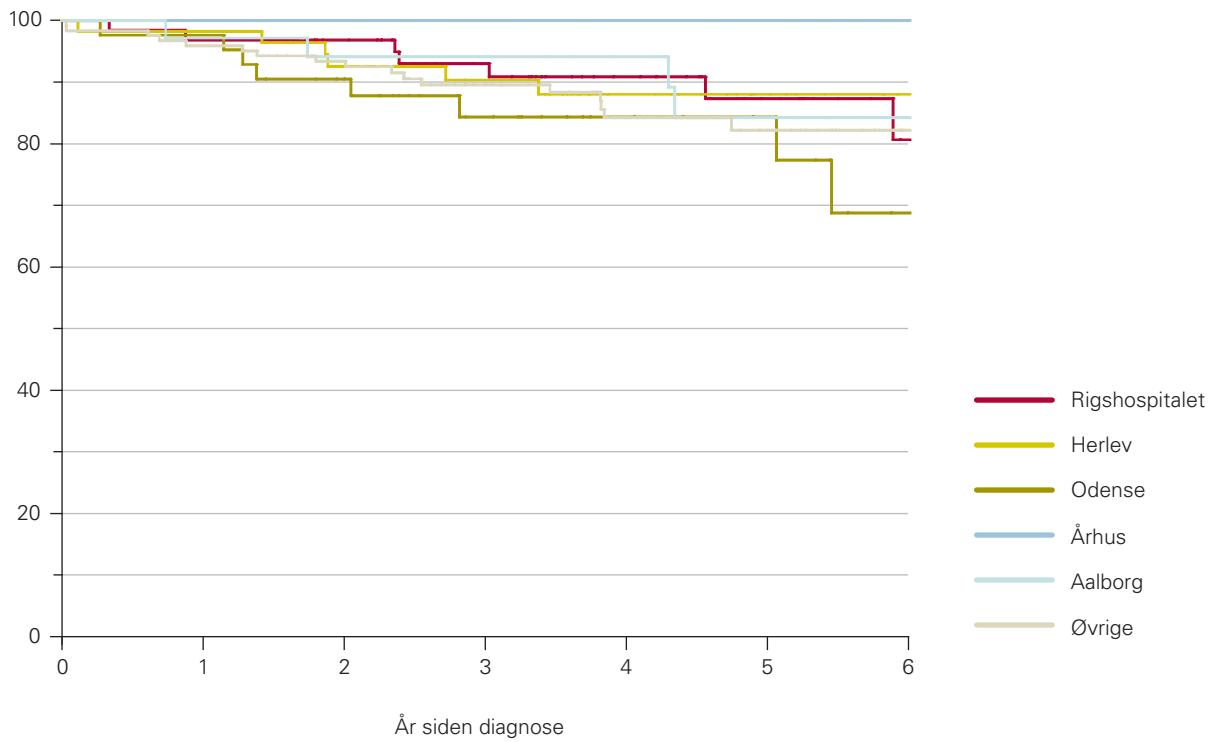
**Fig I5.** FL

Kumuleret overlevelse %



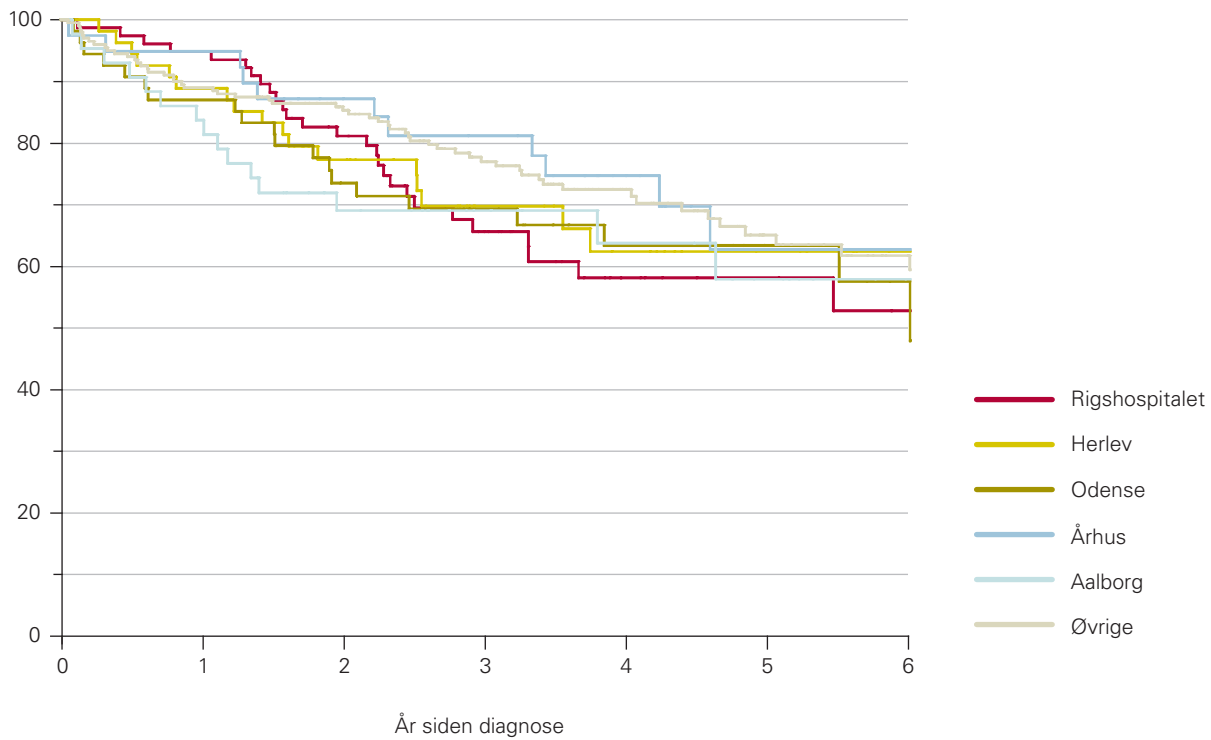
**Fig 16.** FL FLIPI 0-1

Kumuleret overlevelse %



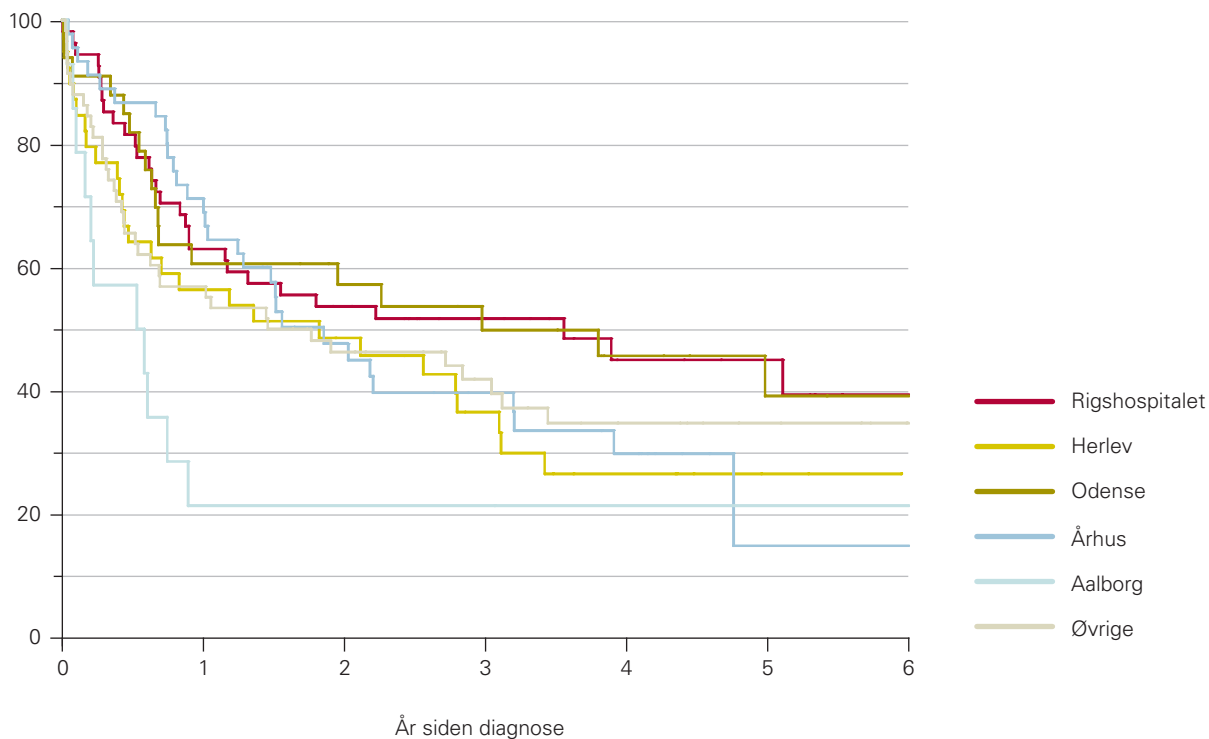
**Fig 17.** FL & FLIPI 2-5

Kumuleret overlevelse %



**Fig 18. T-NHL**

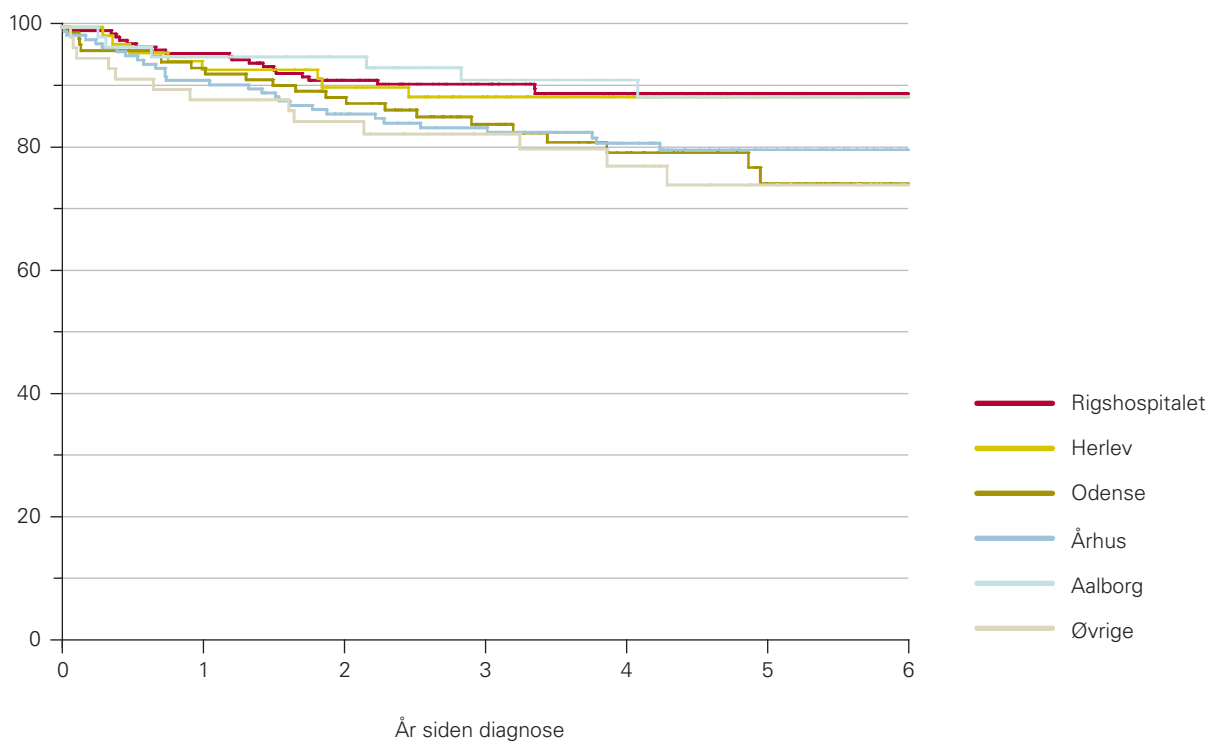
Kumuleret overlevelse %



**Kommentar:** Kutane T-NHL er ikke indeholdt i figuren.

**Fig 19. HL**

Kumuleret overlevelse %



## J: Indikatorer (2000-2005)

**Tabel J1.** Antal nye sygdomstilfælde

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
	Rigshospitalet	165	139	159	139	160	173
Herlev	101	92	104	117	85	89	<b>588</b>
Hillerød	47	54	38	29	37	19	<b>224</b>
Roskilde	20	19	15	26	23	43	<b>146</b>
Næstved	0	5	35	31	30	26	<b>127</b>
Odense	119	109	112	105	127	91	<b>663</b>
Haderslev	25	25	31	13	7	3	<b>104</b>
Esbjerg	20	27	35	30	32	21	<b>165</b>
Vejle	42	42	42	70	61	70	<b>327</b>
Holstebro	25	26	38	37	35	27	<b>188</b>
Århus	119	123	91	109	84	81	<b>607</b>
Viborg	28	27	25	23	32	29	<b>164</b>
Aalborg	59	84	67	71	82	67	<b>430</b>
Andre	26	10	8	7	4	0	<b>55</b>
<b>Total</b>	<b>796</b>	<b>782</b>	<b>800</b>	<b>807</b>	<b>799</b>	<b>739</b>	<b>4723</b>

**Kommentar:** Siden 2005 er indberetning udelukkende sket via de hæmatologiske afdelinger.

**Tabel J2.** Afdelingsspecifik mortalitet <= 30 dage

	Mortalitet <= 30 dage				Total
	Ja		Nej		
	N	%	N	%	N
Rigshospitalet	17	1.9	898	98.1	<b>915</b>
Herlev	12	2.2	545	97.8	<b>557</b>
Hillerød	4	1.9	210	98.1	<b>214</b>
Roskilde	4	3.3	119	96.7	<b>123</b>
Næstved	9	7.3	114	92.7	<b>123</b>
Odense	12	1.9	635	98.1	<b>647</b>
Haderslev	3	3.0	96	97.0	<b>99</b>
Esbjerg	4	2.5	153	97.5	<b>157</b>
Vejle	8	2.7	291	97.3	<b>299</b>
Holstebro	4	2.2	174	97.8	<b>178</b>
Århus	10	1.7	582	98.3	<b>592</b>
Viborg	4	2.6	152	97.4	<b>156</b>
Aalborg	12	2.9	401	97.1	<b>413</b>
Andre	3	7.0	40	93.0	<b>43</b>
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>2.3</b>	<b>4410</b>	<b>97.7</b>	<b>4516</b>

**Kommentar:** Et enkelt center optræder med øget mortalitet.

**Tabel J3.** Årsspecifik mortalitet <= 30 dage

	Mortalitet <= 30 dage				Total
	Ja		Nej		
	N	%	N	%	N
2000	16	2.2	720	97.8	<b>736</b>
2001	22	3.0	718	97.0	<b>740</b>
2002	22	2.8	755	97.2	<b>777</b>
2003	13	1.7	769	98.3	<b>782</b>
2004	12	1.5	763	98.5	<b>775</b>
2005	21	3.0	685	97.0	<b>706</b>
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>2.3</b>	<b>4410</b>	<b>97.7</b>	<b>4516</b>

**Kommentar:** 30 dages mortaliteten er uændret i perioden.

**Tabel J4.** Afdelingsspecifik mortalitet <= 90 dage

	Mortalitet <= 90 dage				Total
	Ja		Nej		
	N	%	N	%	N
Rigshospitalet	49	5.4	866	94.6	<b>915</b>
Herlev	26	4.7	531	95.3	<b>557</b>
Hillerød	9	4.2	205	95.8	<b>214</b>
Roskilde	8	6.5	115	93.5	<b>123</b>
Næstved	14	11.4	109	88.6	<b>123</b>
Odense	26	4.0	621	96.0	<b>647</b>
Haderslev	10	10.1	89	89.9	<b>99</b>
Esbjerg	12	7.6	145	92.4	<b>157</b>
Vejle	20	6.7	279	93.3	<b>299</b>
Holstebro	8	4.5	170	95.5	<b>178</b>
Århus	31	5.2	561	94.8	<b>592</b>
Viborg	15	9.6	141	90.4	<b>156</b>
Aalborg	32	7.7	381	92.3	<b>413</b>
Andre	5	11.6	38	88.4	<b>43</b>
<b>Total</b>	<b>265</b>	<b>5.9</b>	<b>4251</b>	<b>94.1</b>	<b>4516</b>

**Tabel J5.** Årsspecifik mortalitet <= 90 dage

	Mortalitet <= 90 dage				Total
	Ja		Nej		
	N	%	N	%	N
2000	50	6.8	686	93.2	<b>736</b>
2001	53	7.2	687	92.8	<b>740</b>
2002	45	5.8	732	94.2	<b>777</b>
2003	33	4.2	749	95.8	<b>782</b>
2004	41	5.3	734	94.7	<b>775</b>
2005	43	6.1	663	93.9	<b>706</b>
<b>Total</b>	<b>265</b>	<b>5.9</b>	<b>4251</b>	<b>94.1</b>	<b>4516</b>

**Tabel J6.** Afdelingsspecifikke dødsårsager

	Dødsårsag												Total N
	Terapirelateret				Progressiv sygdom		Anden årsag				Mangler		
	Uden sygdomsprogression		Med sygdomsprogression				I CR		Ej i CR				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Rigshospitalet	17	5.3	7	2.2	69	21.6	7	2.2	15	4.7	204	63.9	<b>319</b>
Herlev	2	1.0	8	4.0	43	21.3	4	2.0	44	21.8	101	50.0	<b>202</b>
Hillerød	2	2.3	0	0.0	7	8.0	2	2.3	6	6.8	71	80.7	<b>88</b>
Roskilde	2	3.9	0	0.0	18	35.3	3	5.9	18	35.3	10	19.6	<b>51</b>
Næstved	0	0.0	1	1.9	11	21.2	3	5.8	26	50.0	11	21.2	<b>52</b>
Odense	3	1.2	8	3.2	54	21.3	9	3.6	46	18.2	133	52.6	<b>253</b>
Haderslev	0	0.0	3	6.3	9	18.8	3	6.3	12	25.0	21	43.8	<b>48</b>
Esbjerg	1	1.4	2	2.8	18	25.0	4	5.6	21	29.2	26	36.1	<b>72</b>
Vejle	2	1.7	2	1.7	27	23.5	5	4.3	47	40.9	32	27.8	<b>115</b>
Holstebro	1	1.3	4	5.1	10	12.7	2	2.5	11	13.9	51	64.6	<b>79</b>
Århus	1	0.5	15	7.3	59	28.6	5	2.4	17	8.3	109	52.9	<b>206</b>
Viborg	1	1.4	5	7.2	15	21.7	2	2.9	13	18.8	33	47.8	<b>69</b>
Aalborg	12	7.1	9	5.4	53	31.5	8	4.8	37	22.0	49	29.2	<b>168</b>
Andre	0	0.0	0	0.0	6	20.0	1	3.3	6	20.0	17	56.7	<b>30</b>
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>2.5</b>	<b>64</b>	<b>3.7</b>	<b>399</b>	<b>22.8</b>	<b>58</b>	<b>3.3</b>	<b>319</b>	<b>18.2</b>	<b>868</b>	<b>49.5</b>	<b>1752</b>

**Kommentar:** Tolkningen vanskeliggøres af det betydelige antal patienter som ikke har et udfyldt follow-up/døds-skema. For alle patienterne er overlevelsesstatus primo 2007 hentet i CPR-registret. Patienter uden follow-up/døds-skema, som er døde ifølge CPR, optræder under dødsårsag "Mangler".

**Tabel J7.** Årsspecifikke dødsårsager

	Dødsårsag												Total N
	Terapirelateret				Progressiv sygdom		Anden årsag				Mangler		
	Uden sygdomsprogression		Med sygdomsprogression				I CR		Ej i CR				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2000	9	2.3	11	2.8	101	25.3	18	4.5	89	22.3	172	43.0	<b>400</b>
2001	13	3.7	14	4.0	86	24.7	12	3.4	61	17.5	162	46.6	<b>348</b>
2002	5	1.5	8	2.5	82	25.3	8	2.5	66	20.4	155	47.8	<b>324</b>
2003	3	1.1	14	5.2	52	19.2	11	4.1	50	18.5	141	52.0	<b>271</b>
2004	6	2.8	9	4.1	36	16.6	5	2.3	25	11.5	136	62.7	<b>217</b>
2005	8	4.2	8	4.2	42	21.9	4	2.1	28	14.6	102	53.1	<b>192</b>
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>2.5</b>	<b>64</b>	<b>3.7</b>	<b>399</b>	<b>22.8</b>	<b>58</b>	<b>3.3</b>	<b>319</b>	<b>18.2</b>	<b>868</b>	<b>49.5</b>	<b>1752</b>

**Tabel J8.** Afdelingsspecifikke antal dage fra diagnose til planlagte 1. behandlingsdato

	Tid fra diagnose til behandling			
	N	Median	25% kvartil	75% kvartil
Rigshospitalet	916	26.0	10.0	42.0
Herlev	575	18.0	7.0	34.0
Hillerød	217	20.0	6.0	33.0
Roskilde	139	20.0	8.0	33.0
Næstved	119	33.0	17.0	54.0
Odense	635	14.0	5.0	27.0
Haderslev	90	13.5	3.0	28.0
Esbjerg	155	10.0	4.0	19.0
Vejle	321	19.0	8.0	35.0
Holstebro	177	11.0	1.0	21.0
Århus	574	12.0	4.0	27.0
Viborg	156	19.5	7.0	31.0
Aalborg	406	14.0	5.0	28.0
Andre	46	16.0	4.0	57.0
<b>Total</b>	<b>4526</b>	<b>17.0</b>	<b>6.0</b>	<b>34.0</b>

**Kommentar:** Der ses betydelig variation mellem og spredning inden for de enkelte centre, men for flertallet af afdelingerne er behandling påbegyndt højst 1 måned efter diagnosedatoen for 75% af patienterne.

**Tabel J9.** Årsspecifikke antal dage fra diagnose til planlagte 1. behandlingsdato

	Tid fra diagnose til behandling			
	N	Median	25% kvartil	75% kvartil
2000	770	15.0	6.0	29.0
2001	750	18.0	6.0	33.0
2002	743	18.0	7.0	33.0
2003	761	17.0	7.0	35.0
2004	771	17.0	7.0	35.0
2005	731	18.0	7.0	36.0
<b>Total</b>	<b>4526</b>	<b>17.0</b>	<b>6.0</b>	<b>34.0</b>

**Kommentar:** Der er ikke indtrådt ændringer i perioden.

**Tabel J10.** Antal dage fra diagnose til planlagte 1. behandling efter udvalgte histologiske undergrupper

	Tid fra diagnose til behandling			
	N	Median	25% kvartil	75% kvartil
DLBCL	1671	13.0	5.0	26.0
FL	819	25.0	11.0	42.0
HL	618	21.0	9.0	34.0
LBL/BL	71	1.0	0.0	10.0
<b>Total</b>	<b>3179</b>	<b>16.0</b>	<b>6.0</b>	<b>32.0</b>

**Kommentar:** For de aggressive lymfomer startes behandlingen betydeligt tidligere end for de øvrige histologi former.

**Tabel J11.** Afdelingsspecifikke antal dage fra diagnose til planlagte 1. behandling efter udvalgte histologiske undergrupper

		Tid fra diagnose til behandling			
		N	Median	25% kvartil	75% kvartil
DLBCL	Rigshospitalet	332	20.5	8.0	35.0
	Herlev	195	13.0	3.0	29.0
	Hillerød	67	15.0	6.0	27.0
	Roskilde	53	14.0	4.0	27.0
	Næstved	44	27.0	15.0	48.0
	Odense	229	9.0	3.0	17.0
	Haderslev	40	9.0	1.5	16.5
	Esbjerg	67	8.0	3.0	15.0
	Vejle	107	14.0	5.0	26.0
	Holstebro	76	7.0	0.5	15.0
	Århus	215	10.0	4.0	22.0
	Viborg	68	17.0	7.0	28.0
	Aalborg	165	10.0	4.0	18.0
	Andre	13	5.0	2.0	22.0
	FL	Rigshospitalet	139	35.0	15.0
Herlev		113	22.0	10.0	42.0
Hillerød		57	28.0	16.0	36.0
Roskilde		48	25.5	12.5	34.0
Næstved		31	33.0	14.0	58.0
Odense		94	25.5	14.0	41.0
Haderslev		19	21.0	11.0	42.0
Esbjerg		27	11.0	4.0	24.0
Vejle		65	33.0	14.0	45.0
Holstebro		38	20.5	4.0	28.0
Århus		73	21.0	8.0	41.0
Viborg		36	24.0	13.5	39.0
Aalborg		76	26.5	10.5	40.0
Andre		3	89.0	15.0	96.0

		Tid fra diagnose til behandling			
		N	Median	25% kvartil	75% kvartil
HL	Rigshospitalet	181	32.0	20.0	45.0
	Herlev	70	23.5	15.0	42.0
	Hillerød	10	22.0	6.0	29.0
	Roskilde	4	21.5	10.0	27.0
	Næstved	1	34.0	34.0	34.0
	Odense	102	12.0	4.0	22.0
	Haderslev	0	0	0	0
	Esbjerg	3	27.0	13.0	27.0
	Vejle	36	21.0	14.0	34.5
	Holstebro	2	16.5	0.0	33.0
	Århus	145	13.0	6.0	26.0
	Viborg	3	26.0	19.0	26.0
	Aalborg	58	18.5	7.0	29.0
Andre	3	24.0	13.0	73.0	
LBL/BL	Rigshospitalet	21	4.0	0.0	13.0
	Herlev	11	1.0	0.0	7.0
	Hillerød	1	-2.0	-2.0	-2.0
	Roskilde	0	0	0	0
	Næstved	0	0	0	0
	Odense	13	0.0	-4.0	1.0
	Haderslev	0	0	0	0
	Esbjerg	1	10.0	10.0	10.0
	Vejle	0	0	0	0
	Holstebro	1	15.0	15.0	15.0
	Århus	10	0.5	-4.0	11.0
	Viborg	5	6.0	5.0	7.0
	Aalborg	8	0.0	-0.5	3.0
Andre	0	0	0	0	

**Kommentar:** Negative antal dage optræder visse steder, da behandling af og til startes op, før endelig diagnose foreligger.



**Tabel J12.** Afdelingsspecifikke antal patienter inkluderet i protokolleret undersøgelse (2003-2005)

	Inkluderet i protokol				Total
	Ja		Nej		N
	N	%	N	%	
Rigshospitalet	91	21.2	339	78.8	<b>430</b>
Herlev	22	10.6	186	89.4	<b>208</b>
Hillerød	3	4.9	58	95.1	<b>61</b>
Roskilde	0	0.0	92	100.0	<b>92</b>
Næstved	0	0.0	76	100.0	<b>76</b>
Odense	0	0.0	184	100.0	<b>184</b>
Haderslev	0	0.0	7	100.0	<b>7</b>
Esbjerg	0	0.0	59	100.0	<b>59</b>
Vejle	2	1.9	104	98.1	<b>106</b>
Holstebro	0	0.0	89	100.0	<b>89</b>
Århus	12	8.8	124	91.2	<b>136</b>
Viborg	0	0.0	58	100.0	<b>58</b>
Aalborg	8	6.3	119	93.7	<b>127</b>
Andre	0	0.0	9	100.0	<b>9</b>
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>8.4</b>	<b>1504</b>	<b>91.6</b>	<b>1642</b>

**Kommentar:** Der ses en betydelig variation, med størst inklusion på afdelinger med center-funktion. Bemærk, at dataindsamlingen for denne indikator først er påbegyndt for patienter indeberettet fra 2005. På grund af registreringsefterslæb medtager tabellen alle, som er diagnosticeret i perioden 2003-2005..

**Tabel J13.** Årsspecifikke antal patienter inkluderet i protokolleret undersøgelse (2003-2005)

	Inkluderet i protokol				Total
	Ja		Nej		N
	N	%	N	%	
2003	28	9.7	260	90.3	<b>288</b>
2004	48	7.7	574	92.3	<b>622</b>
2005	62	8.5	670	91.5	<b>732</b>
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>8.4</b>	<b>1504</b>	<b>91.6</b>	<b>1642</b>

**Tabel J14.** Afdelingsspecifikke antal patienter, hvor alle oplysninger vedr. prognostisk index foreligger hhv. mindst én mangler

	Oplysning for prognostisk index				Total
	Oplyst		Mangler		N
	N	%	N	%	
Rigshospitalet	903	96.6	32	3.4	<b>935</b>
Herlev	555	94.4	33	5.6	<b>588</b>
Hillerød	216	96.4	8	3.6	<b>224</b>
Roskilde	123	84.2	23	15.8	<b>146</b>
Næstved	108	85.0	19	15.0	<b>127</b>
Odense	643	97.0	20	3.0	<b>663</b>
Haderslev	101	97.1	3	2.9	<b>104</b>
Esbjerg	160	97.0	5	3.0	<b>165</b>
Vejle	322	98.5	5	1.5	<b>327</b>
Holstebro	176	93.6	12	6.4	<b>188</b>
Århus	585	96.4	22	3.6	<b>607</b>
Viborg	156	95.1	8	4.9	<b>164</b>
Aalborg	418	97.2	12	2.8	<b>430</b>
Andre	42	76.4	13	23.6	<b>55</b>
<b>Total</b>	<b>4508</b>	<b>95.4</b>	<b>215</b>	<b>4.6</b>	<b>4723</b>

**Tabel J15.** Årsspecifikke antal patienter hvor alle oplysninger vedr. prognostisk index foreligger hhv. mindst én mangler

	Oplysning for prognostisk index				Total
	Oplyst		Mangler		N
	N	%	N	%	
2000	753	94.6	43	5.4	<b>796</b>
2001	757	96.8	25	3.2	<b>782</b>
2002	772	96.5	28	3.5	<b>800</b>
2003	772	95.7	35	4.3	<b>807</b>
2004	742	92.9	57	7.1	<b>799</b>
2005	712	96.3	27	3.7	<b>739</b>
<b>Total</b>	<b>4508</b>	<b>95.4</b>	<b>215</b>	<b>4.6</b>	<b>4723</b>

## K: Konklusion og anbefalinger.

### Konklusion

Den foreliggende årsrapport er den 3. i rækken udgivet af DLG. Det er imidlertid den første, der udelukkende bygger på udtræk via analyseportalen af data fra den fælles-hæmatologiske kvalitetsdatabase. Det har ikke været muligt at foretage analyserne med statistisk værktøj fra portalen. Den ikke-automatiserede gennemførelse af de statistiske analyser (foretaget af UNI-C) er således fortsat nødvendig.

Først og fremmest er det glædeligt, at der er sket en kontinuerlig og effektiv inddatering til KMS af præ-terapeutiske patientregistreringsskemaer for hele perioden 2000-2005, således at kompletheden er over 90 % for alle kalenderårene. Imidlertid er der fortsat et betydeligt efterslæb med indrapportering af behandlingsskemaer, relapsskemaer og follow-up/morsskemaer, hvilket skal forbedres markant de kommende år. Det må endnu engang erindres, at den hæmatologiske fællesdatabase er en godkendt landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase, hvortil der er indberetningspligt, som der er til cancerregisteret. Det er sygehusejerne, der har ansvaret for, at de nødvendige ressourcer afsættes til arbejdet med indrapportering af data, men dette synes de ikke alle at være bekendte med.

Overordnet er der i den analyserede periode sket en markant overlevelsesforbedring for NHL i al almindelighed og for DLBCL i særdeleshed (jf. fig. G6, G7, G8). Årsagen til denne forbedring formodes at være indførelsen af nye tiltag såsom behandling med monoklonale antistoffer og tidsintensivering af den traditionelle kemoterapi. Det har været registreringsudvalgets ønske at gennemføre analyser, der kunne afdække i hvilket omfang denne forbedring måtte skyldes de førnævnte tiltag. Imidlertid har dette vist sig endnu ikke at være muligt grundet den relativt store mængde behandlingsskemaer, der udestår.

Denne årsrapport er den anden, som indeholder fællesindikatorer. Der er med få undtagelser ikke fundet afgørende forskelle på indikatorerne, hverken centrene imellem eller over tiden. En enkelt indikator har vist en forhøjet mortalitet på en af afdelingerne. Den øgede 30/90 dages mortalitet har dog ikke haft indflydelse på afdelingens samlede 3- og 5-års overlevelsesresultater. Afdelingen har kommenteret, at årsagen til den øgede 30/90 dages mortalitet formentlig skyldes dårlig performance status og øget co-morbiditet hos et flertal af patienterne. Det er således muligt, at årsagen skal findes i uhensigtsmæssigt

lange udredningsforløb på de henvisende ikke-hæmatologiske afdelinger eller i primærsektoren.

Indikatoren vedr. deltagelse i protokollerede undersøgelser kræver særlig opmærksomhed. De store forskelle imellem afdelingerne afspejler i første omgang, at dataindsamlingen først er påbegyndt i 2005 og derfor endnu ikke kan levere stabile reproducerbare værdier. Ikke desto mindre, er det overordentligt vigtigt for at opnå en generel forbedring i behandlingskvalitet, samt forbedret monitorering af virkninger og bivirkninger, at det samlede antal lymfompatienter, der indgår i kliniske protokoller, øges. Det er udvalgets overbevisning, at dette vil resultere i en yderligere forbedring af patientoverlevelsen og livskvaliteten. Fremtidige årsrapporter vil afdække, om dette sker.

### Anbefalinger:

De beskrevne landsdækkende overlevelsesforbedringer for lymfompatienter generelt, og for DLBCL patienter i særdeleshed, er i tråd med udviklingen internationalt. Denne forbedring er resultatet af nye behandlingsstandarder udsprunget af internationale kliniske protokoller. Disse omfatter anvendelse af både nye medikamenter (for eks. monoklonale antistoffer) og gamle kemoterapiregimer med nye afkortede tidsintervaller. Denne udvikling understreger vigtigheden af patientinklusion i kliniske behandlingsprotokoller, som derfor ønskes øget nationalt.

Mortaliteten indenfor de første 3 måneder efter diagnose har vist sig at være øget på en enkelt afdeling. Der foreligger en veldokumenteret forklaring for flertallet af patienterne. Muligvis er baggrunden for den øgede mortalitet en unødigt forsinkelse af udredningsforløbet fra de henvisende afdelinger/primærsektoren. Det anbefales, at disse lokale forhold undersøges og, såfremt formodningen bekræftes, at der iværksættes tiltag, som kan løse problemet.

Der er som anført i rapporten fortsat et betydeligt efterslæb i rapporteringen af data vedrørende behandling og evt. recidiv. Der er overordnet sket mindre forbedringer, men det er nødvendigt at de respektive sygehusejere sikrer, at der tilføres de nødvendige ressourcer til, at den lovpligtige indrapportering kan gennemføres.



# Appendix

## **APPENDIX I**

### **Rekommandationer for diagnostik og behandling af Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)**

Dansk Lymfomgruppe 2005

Senest revideret april 2007

## Introduktion

Formålet med dette notat er i en kortfattet form at angive fælles rekommandationer for diagnostik og behandling af patienter med diffust storcellet B-celle lymfom i Danmark. Der er ikke tale om et fuldt dækkende referenceprogram, der omfatter alle lokalisationer af lymfomet (f.eks. ikke primært CNS-lymfom), men derimod en række informative oplysninger til brug og støtte i hverdagen, som kan danne grundlag for udarbejdelse af instrukser på de enkelte afdelinger. Da rekommandationer, specielt hvad angår behandlingsregimer, hurtigt kan blive forældede, er det intentionen løbende at gennemføre revision, primært i elektronisk form. Seneste referenceprogram vil således altid være at finde på Dansk Lymfomgruppe's hjemmeside: [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)

### Medlemmer af arbejdsgruppen (2006):

Anne Marie Boesen, overlæge, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.  
Anne Bukh, ledende overlæge, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus.  
Lars Møller Pedersen, overlæge, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital  
Michael Pedersen, overlæge, Medicinsk afdeling, Amtssygehuset i Roskilde.  
Ole Gadeberg, overlæge, Medicinsk afdeling, Vejle Sygehus.  
Per Boye Hansen, overlæge, Hæmatologisk afdeling, Amtssygehuset i Herlev.  
Peter de Nully Brown, overlæge, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet.

### Epidemiologi & Klinisk præsentation

DLBCL udgør omkring 30% af NHL, og er med en incidens på 2,9/100.000 den hyppigste subtype i WHO klassifikation. Patienten præsenterer sig typisk med et eller flere hurtigt voksende lymfomer, ofte lokaliseret på hals, i mediastinum og/eller i abdomen. Sygdommen viser sig dog med ekstranodalt engagement hos 40% af patienterne med involvering af GI-kanalen, testis, knogler, thyroidea, spytkirtler, lever, mammae, binyrer, bihuler og CNS. I op til 20% af tilfældene præsenterer lymfomet sig lokaliseret, og ca 1/3 har kun sygdom på én side af diaphragma.

Op til 40% af patienterne præsenterer sig med stadium IV sygdom på diagnosetidspunktet hvilket hovedsageligt skyldes ekstranodal manifestation uden for knoglemarven. Ca 15% præsenterer sig med knoglemarvsinvolvering, et fund som er korreleret til spredning til CNS, ligesom ved lymfommanifestation i testes og paranasale sinus.

DLBCL kan vokse invasivt og forårsage kompression af kar og luftveje, ligesom nerve og spinalkompression forekommer.

Udover at opstå de novo, kan DLBCL opstå som følge af transformation fra andre undertyper af NHL, herunder follikulært lymfom, MALT lymfom, splenisk marginalzone lymfom og CLL.

B-symptomer (feber, utilsigtet væggtab > 10% indenfor 6 mdr og gentagne episoder med nattesved) ses hos næsten 30% af patienterne, og halvdelen af disse præsenterer sig med LDH forhøjelse.

### Patoanatomisk og immunofænotypisk profil

#### Lymfeknudebiopsi

Lymfomdiagnostik baseres på histopatologisk vurdering af bioptisk materiale fra lymfeknuder, tonsiller, milt, knoglemarv eller andet afficeret organ. Det er derfor nødvendigt, at der udvises stor omhu i valg af organ, der bioteres, kirurgisk teknik og efterfølgende behandling af udtaget vævsmateriale. Som hovedregel bør en patologisk/suspekt lymfekirtel ekstirperes *in toto*, også i tilfælde, hvor forudgående FNA har rejst mistanke om malignt lymfom. Ved lymfeknudeforstørrelse i flere regioner eller universelt bør vælges ekstirpation af glandel på hals, supraklavikulært og axil frem for ingvinalregion.

#### Forsendelse af biopsimateriale

Ekstirperet lymfeknude, grovnaals- og mindre kirurgiske/endoskopiske vævsbiopsier:  
Dersom materialet kan nå Patologiafdelingen indenfor ca. 30 min, placeres den udtagne lymfekirtel/biopsi *in toto* i beholder, der fyldes helt med isotonisk natriumklorid.  
Dersom materialet tidligst kan nå Patologiafdelingen indenfor 12 timer (maksimalt indenfor 24 timer), placeres den udtagne lymfekirtel/biopsi *in toto* i beholder, der fyldes helt med isotonisk natriumklorid, og *køles på is eller i termobeholder* (ej tør is eller frys).  
Dersom materialet ikke forventes, at kunne nå Patologiafdelingen indenfor 24 timer, fremsendes biopsimaterialet fikseret i 4 % buffet formaldehyd. Evt. udskæring af lymfekirtel hhv. større vævsbiopsier sker i henhold til lokal aftale med Patologiafdelingen.

#### Mikroskopi <sup>1</sup>

Arkitekturen af lymfeknude eller det ekstranodale væv er sædvanligvis helt eller delvist erstattet af diffus lymfominfiltration. Lymfeknudekapslen er ofte gennembrudt med perinodal lymfominfiltration, ofte med vekslende grader af sklerose. Den maligne cellulære komponent udgøres af store,

transformerede lymfoide celler, der cytomorfologisk, men generelt ikke geno- eller immunfænotypisk, kan subclassificeres i morfologiske varianter: centroblastisk, immunoblastisk, anaplastisk og T-celle/histiocyttrigt DLBCL.

**Centroblasttype DLBCL** er den hyppigste variant, og karakteriseres af medium størrelse lymfoide celler (centroblast, "large noncleaved cell"), der fremtræder mono- eller polymorft, med rund til oval vesikulær kerne med fin kromatintegning og 2-4 membranasocierede nucleoli. Cytoplasmaet er sparsomt og amfo- til basofilt.

**Immunoblasttype DLBCL.** Langt hovedparten af de maligne lymfoide celler udgøres af immunoblaster, med en enkelt, centralt placeret nukleole og rigeligt, basofilt cytoplasma. Plasmacytoid uddifferentiering ses, indholdet af centroblaster < 10%.

**T-celle/histiocyttrigt DLBCL.** Størstedelen af cellerne er ikke neoplastiske T-celler, med eller uden infiltrerende histiocytter og < 10% store, neoplastiske B-celler, der cytomorfologisk fremtræder som centroblaster, immunoblaster, L&H celler ("popcorn celler, lymphocytic and/or histiocytic" Reed-Sternberg cellevarianter) eller Reed-Sternberg celler. Vækstmønsteret er overvejende diffust med fin retikulinfibrose.

**Anaplastisk DLBCL** er karakteriseret af meget store, ovale eller polygonale celler med pleomorfe kerner, der kan ligne Reed-Sternberg celler. Cellerne kan vokse i sammenhængende, carcinomlignende mønster.

### Immunfænotype

Tumorcellen ved DLBCL udtrykker flere pan-B markører: CD19, CD20, CD22 og CD79a, ca. 10 % er CD5+ og op til 50% CD10+. Størstedelen af cellerne (op til 75%) udtrykker SIg og/eller CIg positivitet (IgM>IgG>IgA). Bortset fra den anaplastiske variant udtrykker cellerne sjældent CD30. Den proliferative aktivitet er høj (> 40%), udtrykt ved Ki-67. Plasmablastisk og ALK-pos DLBCL er sjældne subtyper med karakteristiske immunfænotyper<sup>1</sup>.

### Cytogenetik

I flertallet af tilfælde kan påvises rearrangement af IgH og IgL og somatiske mutationer i de variable regioner (IgV).

Translokation af BCL2 genet (t(14;18)) ses hos 20-30%, muligvis som udtryk for transformation fra follikulært kimcenter lymfom. Translokation i 3q27 regionen (BCL6) ses ligeledes hos op til 30%, mens rearrangement i c-MYC er sjældent forekommende.

Ved cDNA microarray (molecular genome profiling) er det muligt at identificere subtyper i relation til differentieringsniveau, der har vist sig at have prognostisk betydning<sup>2-4</sup>.

### Referencer:

1. ES Jaffe, NL Harris, H Stein & JW Vardiman. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon, 2001.
2. AA Alizadeh, MB Eisen, RE Davies et al. Nature 2000; 403: 503-511.
3. MA Shipp, KN Ross, P Tamayo et al. Nature Medicine 2002; 8: 68-74.
4. A Rosenwald, G Wright, WC Chan et al. NEJM 2002; 346: 1937-1947.

### Prognostiske faktorer

En lang række prognostiske faktorer er blevet identificeret gennem tidens løb. I 1993 blev det internationale prognostiske index (IPI) publiceret. Dette har siden fundet stor anvendelse og er en af grundstenene i prognosticeringen af DLBCL.

#### Følgende risikofaktorer indgår i IPI:

- Alder > 60 år
- Stadium III-IV
- >1 ekstranodal lokalisation
- LDH > øvre referencegrænse
- Performancestatus ≥ 2 (ECOG)

Score	Risikogruppe
0-1	low risk
2	low-intermediate risk
3	high-intermediate risk
4-5	high risk

#### For patienter 18-60 år findes det aldersjusterede indeks med følgende risikofaktorer:

- Stadium III-IV
- PS ≥ 2
- LDH forhøjet

Score	Risikogruppe
0	low risk
1	low-intermediate risk
2	high-intermediate risk
3	high risk

### Udredning:

#### Anamnese og klinisk undersøgelse.

Der optages vanlig anamnese, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af evt.



lymfeknuder og spontan tilbagedannelse, symptomer på ekstranodal involvering og B-symptomer (vægttab, nattesved og feber). Performancestatus (ECOG) registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives i to dimensioner.

#### Klinisk-kemisk undersøgelser.

På diagnosetidspunktet tages følgende blodprøver: (Lyfoblodprøver markeret med fed):

Ht, MCV, MCHC, **Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter**, retikulocytter, faktor II-VII-X, APTT, **ALAT, basisk fosfatase, bilirubin**, carbamid, CRP, **kreatinin**, kalium, natrium, **LDH**, urat, **calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM**, TSH, **beta-2 mikroglobulin, M-komponent**, glukose, **sænkning**.

Andre: Erytrocytttype (blodtype), HIV, CMV, EBV, hepatitis B, hepatitis C. Coombs test. Evt. screening for HCG, alfa-1-foetoprotein og toxoplasmose.

#### Urinundersøgelser:

Glucose, protein og M-komponent.

#### Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:

Til stadietildeling anvendes knoglemarvsundersøgelse og biopsi fra relevante områder incl. leverbiopsi. Der henvises til afsnittet om histopatologisk diagnose og cytogenetisk undersøgelse.

#### Billeddiagnostik:

Rtg. af thorax tages hos alle. CT scanning af hals, thorax og abdomen samt scanning af andre relevante organspecifikke involverede områder som for eks. ansigtsskelet ved lymfom lokaliseret nasalt, paranasalt eller orbitalt. Til undersøgelse af halsen kan UL evt. anvendes. MR-scanning vil normalt kunne erstatte CT scanning. Betydning af PET scanning som led i stadietildeling er endnu ikke klarlagt.

#### Andre relevante undersøgelser:

##### Lumbalpunktur:

Er relevant ved mistanke om lymfom i CNS, ved CNS-nære lymfomer som paranasale sinus, lymfom i testes og bør overvejes ved lymfominfiltration i knoglemarven.

##### ØNH-undersøgelse:

Ved lokalisering af lymfom på hals, i mundhule, næsekavititet, paranasale sinus, Waldeyer's svælgring og ved lymfom gastrointestinalt.

**Endoskopi:** Endoskopisk undersøgelse anbefales ved lymfom i øre-næse-halsregion, inklusive thyreoidea og ved mave-tarm symptomer.

#### Tandlæge:

Patienter, der skal strålebehandles i hovedhalsregionen, bør ses af tandlæge inden behandlingsstart med henblik på at sanere evt. infektionsfoci og som dokumentation i forb. m. senere erstatningsberetigede tilskud til udbedring af tandskader, opstået på baggrund af lymfombehandling.

#### Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv:

Yngre mænd skal tilbydes nedfrysning af sæd. Yngre kvinder kan evt. som eksperimentel behandling tilbydes udtagning og nedfrysning af ovariebiopsi.

#### Stadietildeling:

##### Ann Arbor

Stadium	Definition
I	Involvering af én lymfeknuderregion, evt med lokaliseret involvering af et ekstralymfatisk område (I <sub>E</sub> ).
II	Involvering af flere lymfeknuderregioner på en side af diaphragma, muligt ledsaget af lokaliseret involvering af en ekstralymfatisk region (II <sub>E</sub> ).
III	Involvering af lymfeknuderregioner på begge sider af diaphragma og muligt også milt; muligt endvidere lokaliseret involvering af et ekstralymfatisk område (III <sub>E</sub> ).
IV	Diffus eller dissemineret involvering af ekstralymfatisk organ(er) med eller uden lymfeknudeengagement. Knoglemarvsinfiltration.

#### Bemærkninger

- Bogstavet A eller B angiver fravær eller tilstedeværelse af et eller flere af almensymptomerne feber (temperatur over 38°C sidste måned), kraftig nattesved, vægttab på over 10% af legemsvægten over 6 måneder.
- E er forkortelsen for lokaliseret ekstralymfatisk sygdom. Ekstralymfatisk spredning er sædvanligvis (og som hovedregel) ensbetydende med stadium IV sygdom, men ordet "lokaliseret" betyder i denne sammenhæng: i nær tilslutning til engageret lymfeknude, hvor direkte overvækst per kontinuitet kan formodes og her anvendes suffikset E til stadiet i øvrigt.
- Stadiet kan desuden klassificeres som CS eller PS svarende til clinical stage (f.eks. CS IA) eller pathological stage (f.eks. PS IA). PS opnås ved stadietildeling, som inkluderer eksplorativ laparotomi eller tilsvarende kirurgisk procedure. I praksis anvendes kun CS.

#### Bulky tumor defineres som

- enhver masse > 7.5 - 10 cm

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

### Musshoff stadieinddeling af primære ekstranodale lymfomer modificeret af Nordisk lymfomgruppe 1997

Stadium	Definition
Pe I	primært involvering af extranodalt organ/væv
Pe II <sub>E</sub>	primært involvering af extranodalt organ/væv med vækst over på et andet organ/væv
Pe II <sub>I</sub>	involvering af extranodalt organ med spredning til regionale lymfekirtler
Pe II <sub>1E</sub>	primært involvering af extranodalt organ med spredning til regionale lymfekirtler og vækst over på et andet extranodalt organ/væv
Pe II <sub>2</sub>	primært involvering af extranodalt organ med spredning til lymfekirtler udover de regionale, men på samme side af diaphragma
Pe II <sub>2E</sub>	primært involvering af extranodalt organ med spredning til lymfekirtler udover de regionale, men på samme side af diaphragma samt vækst over på et andet extranodalt organ/væv

### Primærbehandling

Valget af den primære behandling sker ud fra resultatet af stadieinddelingen og den prognostiske score (IPI). Såfremt patienten opfylder gældende inklusionskriterier i åbne kliniske protokoller skal patienten tilbydes inklusion heri. Nedenstående behandlingsskema baserer sig på publicerede randomiserede fase III/IV undersøgelser

Yngre (18-60 år)	Behandling
St.IA, non-bulk, IPI=0-1	R <sup>e</sup> -CHOP 21 x 3 + IF-RT <sup>1*</sup> R-CHOP-21 x6 <sup>(2)</sup>
St.I bulk, II-IV, IPI 0-1 (normal LDH)	R-CHOP 21 x6 <sup>2</sup>
IPI 1 med forhøjet LDH IPI 2-3	} R-CHOEP 14 x 6 <sup>3</sup>
<b>Ældre (&gt;60 år)</b>	
St.IA, non-bulk, IPI=1	R-CHOP 21 x 3 + IF-RT <sup>1</sup>
St I bulk, II-IV, IPI=2-5,	R-CHOP 21 x 8 <sup>4</sup> eller R-CHOP 14 x 6 <sup>7</sup>

\*\* : Interimanalysen fra MinT studiet (2) viser at der for patienter i stadie IA, IPI=0 uden Bulk sygdom er en overlevelse efter 2 år på 100% og en sygdomsfrioverlevelse på 97%. Disse resultater er ækvivalente eller bedre end resultaterne fra Miller's undersøgelse(1) vedr stadie IA ipi=0, non-bulk. Indtil der foreligger dokumentation med længere follow-up fra MinT studiet eller andre fase III undersøgelser der kan dokumentere forbedret overlevelse/sygdomsfri overlevelse er rekommandationen fortsat CHOP-21x3+IF-RT. Et fransk studie (6) har testet CHOP-21 x 3 +IF mod et intensivt regime (ACVBP) og fundet bedre over-

levelse for den intensive arm. Denne forskel kunne imidlertid ikke genfindes når stadie II blev ekskluderet hvorfor ACVBP ikke umiddelbart anbefales i denne gruppe. Derudover har MinT studiet demonstreret ækvivalente/superiore resultater, med mindre toxicitet. Endelig har Gela hos ældre (8) ikke fundet effektøgning ved tillæg af strålebehandling ved lokaliseret sygdom i forbindelse med 4 x R-CHOP-21. Det anbefales at afvente flere parallelle us. før endelig stillingtagen til om aktuelle praksis skal ændres.

### CNS-profylakse:

Til ptt med CNS-nære lymfomer samt lymfom sv.t. testes anbefales CNS-profylakse. Det er fortsat kontroversielt om alle med KM-infiltration skal have CNS-profylakse.

### Radioterapi (RT):

Der foreligger få data med hensyn til værdien af radioterapi i tillæg til kemoterapi ved initial bulk sygdom og ved initial extranodal sygdom. I Tyskland er der tradition for at give RT mod initial bulk samt mod initial extranodal sygdom og denne behandlingsmodalitet indgår da også i Pfreundschuhs studier<sup>3,5</sup>. I MINT-studiet<sup>2</sup> kunne man ved inklusionen vælge, om der skulle gives RT efter endt kemoterapi eller ej. På nuværende tidspunkt vides ikke, i hvor høj grad dette har været tilfældet.

Det er ligeledes ikke veldokumenteret, om der skal gives RT mod lokaliserede restforandringer efter kemoterapi. Vi anbefaler, at man forsøger at afklare, om der er tale om vitalt tumorvæv ved enten at foretage biopsi eller hvis dette ikke er muligt PET-scanning. I tilfælde af vitalt tumorvæv kan man hos yngre patienter (<65 år (70)) overveje HDT-forløb.

### Referencer

- 1: Miller TP et al. *Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma*. N Engl J Med 1998; 339:21-26
2. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trneny, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. Lancet oncology 2006



- 3: Pfreundschuh M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004 104: 626-633
- 4: Coiffier B et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242
- 5: Pfreundschuh M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL...*Blood* 2004 104: 634-641
- 6: Reyes F et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *NEJM* 2005 352: 1197-205
- 7: Pfreundschuh *M et al.* Six, Not Eight Cycles of Bi-Weekly *CHOP* with Rituximab (*R-CHOP-14*) Is the Preferred Treatment for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results of the RICOVER-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005 106: 13
- 8: Christophe Bonnet, Georges Fillet, Nicolas Mounier, Gérard Ganem, Thierry Jo Molina, Catherine Thiéblemont, Christophe Fermé, Bruno Quesnel, Claude Martin, Christian Gisselbrecht, Hervé Tilly, and Félix Reyes. CHOP Alone Compared With CHOP Plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma in Elderly Patients: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte *J Clin Oncol* 2007 25:787-792

### Højdosisbehandling (HDT) med autolog stamcellestøtte

#### Indikationer

##### I. Etableret som standardbehandling til patienter med kemosensitivt recidiv

Der foreligger ét randomiseret studie (Parmastudiet), som har vist forbedret overlevelse hos patienter, der er i CR eller PR efter relapskemoterapi og som efterfølgende gennemgår HDT (1).

Ingen undersøgelser har dokumenteret effekt af HDT ved kemoresistent sygdom.

##### II. Ikke dokumenteret som standardbehandling primært up-front.

Det er **ikke** klarlagt om HDT som **konsolidering** fører til en bedret overlevelse hos:

- a) Patienter med **højrisikofaktorer** (alderskorrigeret høj/intermediær eller høj IPI), der er i 1. CR på 1.linie kemoterapi. En række randomiserede undersøgelser har vist divergerende resultater (2,3,4,5,6,7). Patienter med **lavrisikofaktorer** (alderskorrigeret lav/intermediær eller lav IPI) har i ingen studier haft overlevelsesgevinst af HDT (2,6,7).
- b) Patienter, der er primært behandlingsrefraktære over for 1.linie behandling, men som udviser kemosensitivitet (CR eller PR) på 2.linie kemoterapi.

##### Generelle krav til patienter, hos hvem der stiles mod HDT

- Alder < 65 (70) år
- WHO performance status 0-2
- Tilfredsstillende organfunktioner uden svære konkurrerende sygdomme
- Tilfredsstillende stamcelle udbytte fra perifert blod eller knoglemarv

#### Referencer

1. Philip, T et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemo-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*; 333: 1540-1545, 1995.
2. Haioun, C et al: Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. *GELA. J Clin Oncol*; 12: 2543-51, 1994.
3. Gianni, AM et al: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med*; 336: 1290-97, 1997.
4. Santini, G et al: VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's lymphoma cooperative study group. *J Clin Oncol*; 16: 2796-2802, 1998.
5. Haioun, C et al: Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2

protocol - a GELA study. J Clin Oncol; 18: 3025-30, 2000.

6. Kluin-Nelemans, HC et al: Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a randomized phase III EORTC study. J Natl Cancer Inst; 93: 22-30, 2001.
7. Mielpied, N et al: Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med; 350:1287-95, 2004.

### Allogen stamcelle transplantation

Der henvises til DHS-rekommandationer på området.

### Behandling ved relaps / primært behandlingsvigt

#### I. Patienter < 65(70) år.

Behandling med kurativt sigte:

#### Anden linie kemoterapi

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der viser at ét regime er andre overlegne. Hyppigst anvendte regimer er DHAP; ESHAP; ICE; MIME, -evt i kombination med Rituximab. En undersøgelse fra HOVON har vist signifikant effekt incl. overlevelse ved tillæg af Rituximab til DHAP-VIM-DHAP og efterfølgende HDT med stamcellestøtte (1).

Aktuelle randomiserede protokoller på området: NCIC CTG Trial : GISELLE LY 12 (Gemcitabin, Cisplatin, Dexametason versus DHAP +/- Rituximab som vedligeholdelse); GELA Trial: CORAL (Rituximab + ICE versus Rituximab + DHAP +/- Rituximab som vedligeholdelse); GELCAB RITUX/ 01 (ESHAP versus Rituximab + ESHAP).

**HDT ved udvist kemosensitivitet** (CR; PR). Se afsnittet om HDT.

#### II. Patienter > 65(70) år.

Behandling oftest palliativ, livsforlængende, idet < 10 % af patienterne er i live efter 3 år.

**Anden linie kemoterapi.** Der kan appliceres oven for anførte regimer, såfremt patienten skønnes at kunne tolerere dem, -evt i reduceret dosis, - evt i kombination med Rituximab. Alternativt anvendes mindre aggressive kemoterapeutiske kombinationer (CEOP, CVP, perorale regimer eller Prednison som monoterapi).

**Strålebehandling** kan gives supplerende ved lokaliseret sygdom, ved bulk tumor, ved truet organfunktion og som smertestillende behandling.

#### Referencer

1: Edo Vellenga, Annelise Notenboom, Mars van 't Veer, Josée Zijlstra, Willem E. Fibbe, Rien van Oers, Gustaaf W. van Imhoff, Elly Lugtenburg. Rituximab (Mabthera) Improves the Treatment Results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in Relapsed/Progressive Aggressive CD20+ NHL. A Prospective Randomized HOVON Trial. Blood 2006 Vol 108, 328a.

#### Kontrol af patienter i CR efter afsluttet primærbehandling

Der foreligger beskeden dokumentation for hvor hyppigt der skal udføres klinisk og billeddiagnostisk kontrol efter afsluttet primærbehandling. Nedenstående skema angiver arbejdsgruppens anbefalinger baseret på daglig klinisk praksis.

Mdr. efter afsluttet behl.	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Objektiv US	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blodprøver Minimum: Hæm.tal LDH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Billeddiagnostik		0		0		0		0						
Billeddiagnostik ved usikker CR	0	0	0	0		0		0	0	0				

## LYFO

Alle patienter skal anmeldes til den danske lymfom-database (LYFO)

### Responsvurdering og Performance status

- CR Normal objektiv og biokemisk undersøgelse  
Normal lymfeknudestatus ved scanning  
Normal knoglemarvsundersøgelse
- CRu Som ved CR men med følgende undtagelser  
Resttumor over 1,5 cm, som er reduceret mere end 75 %.  
Knoglemarv med øget antal og øget størrelse af lymfoide aggregater men uden cytologisk histologisk atypi.
- PR Normal objektiv undersøgelse  
50 % reduktion i lymfeknudestørrelse  
Ingen nyttilkomne læsioner
- PD Nytilkomne lymfeknuder  
Mere end 25 % progression af lymfom størrelse  
Tilbagefald af knoglemarvs sygdom
- SD Ingen progression  
Uændret status

### Performancestatus (ECOG)

Status	Karakteristik	Karnofsky equivalent
0	Fuldt aktiv. I stand til at udføre alle aktiviteter, som før sygdommen uden begrænsninger.	90-100
1	Let nedsat ydeevne, men oppegående og i stand til at udføre let arbejde.	70-80
2	Kan ikke arbejde. Oppegående, mere end 50% af tiden og er selvhjulpen.	50-60
3	I seng eller stol mere end 50% af tiden, begrænset selvhjulpen.	30-40
4	I seng hele tiden. Ikke selvhjulpen.	10-20

## **APPENDIX II**

### **Rekommandationer for diagnostik og behandling af Follikulært lymfom (FL)**

Dansk Lymfomgruppe 2007

Senest revideret 6.8.2007

## INTRODUKTION

Formålet med dette notat er i kortfattet form at angive fælles rekommandationer for diagnostik og behandling af patienter med follikulært lymfom (FL) i Danmark. Der er ikke tale om et fuldt dækkende referenceprogram, men en oversigt til brug i hverdagen og eventuel støtte til udarbejdelse af instrukser på de enkelte afdelinger. Der forventes en løbende revision i elektronisk form således at seneste reviderede referenceprogram altid vil være at finde på Dansk Lymfomgruppes hjemmeside: [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk).

### Medlemmer af arbejdsgruppen (2007):

Erik Andersen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus

Francesco d'Amore, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Lars Møller Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital

Mette Holm, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus

Peter de Nully Brown, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet

Stanislaw Pulczynski, Hæmatologisk afdeling, Holstebro Sygehus

## EPIDEMIOLOGI

**Prævalens:** der er stor variation i forekomsten af FL. Mens den i USA opgøres til ca. 35% af alle NHL, udgør FL i Danmark 20% af alle NHL. Incidensen i DK er 2,8/100.000 svarende til 150 tilfælde/år, med en kønsratio på 1:1,1 (m:f), mens den i USA angives til 3,7/100.000. Modsætningsvis ses en lavere incidens i de asiatiske lande, hvor også forekomsten af bcl-2 translokationen ikke forekommer så hyppigt som i de vestlige lande.

**Incidens:** har generelt for NHL været stigende gennem halvdelen af det sidste århundrede, men nyere data fra bl.a. de nordiske lande kan ikke dokumentere fortsat stigning i den samlede incidens ind i dette årtusinde.

**Alder:** medianalderen i DK er 59 år med 95% af patienterne i aldersintervallet 32-85 år, og FL er således meget sjældent forekommende i barnealderen.

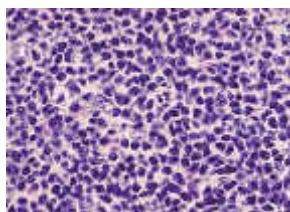
## PATOLOGI

**Biopsi:** ved nodal sygdom stilles diagnosen optimalt på baggrund af en excisionsbiopsi fra en afficeret perifer lymfeknude. Hvis perifere lymfeknuder ikke er involveret kan en grovnålsbiopsi fra en dybtliggende lymfeknude (eks. retroperitonealt) være et brugbart alternativ. Da FL primært er en histologisk diagnose, der i høj grad hviler på en vurdering af det patologiske vævs arkitektur (karakteristisk overrepresentation af

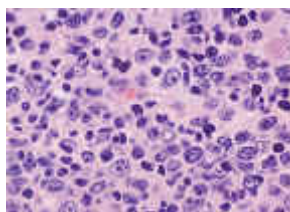
follikulære strukturer), bør finnåls-baseret diagnostik undgås.

**Histologi:** histomorfologien er, som anført, en af hjørnestenene hvorpå diagnosen FL hviler. Morfologien er initialt bedst bedømt ved hjælp af en HE farvning. De internationalt anerkendte histopatologiske kriterier for diagnosen FL er beskrevet i bogen WHO Classification of Hematopoietic and Lymphoid Neoplasms udgivet af WHO i 2001 (1). I henhold til disse kriterier opdeles FL i 3 histologiske grader afhængig af antallet af centroblaster fundet i biopsien:

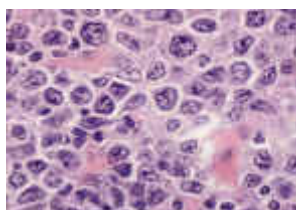
- FL grad I: 0-5 centroblaster per high-power (x40) field (hpf):



- FL grad II: 6-15 centroblaster per hpf:

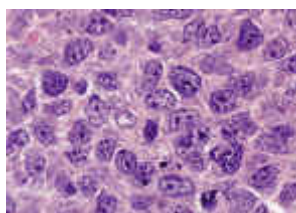


- FL grad III: >15 centroblaster per hpf med inddeling i grad IIIA:



hvor centroblasterne er spredte og forekommer enkeltvist blandt centrocytterne,

og grad IIIB:



hvor centroblasterne forekommer i ansamlinger på en centrocytær baggrund

Der er demonstreret en korrelation mellem histologisk grad og prognose, idet grad I og II som regel udviser et indolent klinisk forløb, mens grad III synes at opføre sig mere aggressivt med prognostiske egenskaber, der bedre kan sammenlignes med DLBCL. I tilfælde af *histologisk transformation* sker der en morfologisk ændring i retning af en klassisk DLBCL histologi, hvor den follikulære arkitektur tiltagende erstattes af en diffus storcellet vækst af lymfoide celler med centroblastært udseende.

**Immunhistokemi:** tumorcellerne eksprimerer pan-B markører så som CD19, CD20, CD22 og CD79a, samt let-kæde restriktion for enten let-kæde kappa eller lambda. Deres kimcenteroprindelse bevidnes ved en hyppig ekspression af bcl-2 og CD10 med en positivitet, der er op til 100% ved grad I-II og lidt lavere (ca. 75%) ved grad III. Tumorcellerne ved FL er som regel negative for CD5 og CD43. De neoplastiske follikler indeholder et tæt netværk af follikulære dendritiske celler positive for CD21 og CD23.

**Flowcytometri:** anvendes ikke rutinemæssigt i diagnostikken af FL, men kan være en værdifuld hjælp i forbindelse med knoglemarvsdiagnostik til påvisning af den monoklonale B-celle population i marvaspiratet.

**Cytogenetik:** det store flertal FL indeholder en karakteristisk cytogenetisk abnormitet, translokationen t(14;18)(q32;q21). Denne involverer et rearrangement og deregulering af bcl-2 genen, som pga translokationen bliver flyttet fra kromosom 18 til kromosom 14 i umiddelbar nærhed af IgH locus. Dette medfører en overekspression af bcl-2 genen med deraf følgende overekspression af det anti-apoptotiske bcl-2 protein. En lille fraktion FL tilfælde (2-5%) synes selv ved sensitive metoder så som FISH at være t(14;18)-negative.

## Referencer

1. WHO Classification of Lymphoid Neoplasms. IARC Press 2001.

## KLINISK FORLØB OG PROGNOSE

Langt hovedparten af patienter med FL præsenterer sig med dissemineret sygdom (stadie III-IV). En væsentlig del af patienterne er fraset glandelhævelse symptomfri på diagnosetidspunktet. Typisk forekommende symptomer er B-symptomer, lokale tryk-symptomer inkl. smerter og symptomer relateret til marvfortrængning. Nodal udbredning, involvering af milten og marvinfiltration (40-50%) er karakteristiske træk. Ekstranodal sygdom er mere sjælden, ofte lokaliseret (stadie IE) og har generelt en bedre prognose med mindre tendens til transformation (eksempelvis det primære kutane FL). Ikke lokaliseret FL opfattes

som en inkurabel sygdom med et typisk gradvist progredierende forløb, hvor responsrater og varighed i tiltagende grad reduceres i takt med gentagne behandlinger af stigende sygdomsaktivitet (1). Spontane midlertidige regressioner kan observeres hos 15-20% af patienterne. Den mediane overlevelse er 8-10 år uden plateau på overlevelseskurven. Et mindretal af patienterne (10-20%) præsenterer sig på diagnosetidspunktet med lokaliseret sygdom (stadie I-II), der opfattes som potentielt kurabelt med radioterapi.

Hos mange patienter med FL har sygdommen et indolent forløb, men over halvdelen dør mindre end 5 år efter det første relaps. Adskillige kliniske prognostiske modeller har været appliceret på FL. IPI undersøgt retrospektivt på patienter med FL har vist god korrelation til både PFS og OS, men relativt få patienter kategoriseres i højrisiko-grupperne. I FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) foreslået af Group Etude Lymphome d'Adultes (GELA) indgår følgende risikofaktorer (2):

Risikogruppe	Score
Good	0-1
Intermediate	2
Poor	≥3

- Alder ≥ 60 år
- Hb < 12 g/dl
- LDH > referenceinterval
- St. III-IV
- > 4 nodale regioner

FLIPI stratificerer mere ligeligt mellem risikogrupperne sammenlignet med IPI og er valid i alle aldersgrupper. FLIPI er også vist at have prognostisk værdi ved 1. relaps/progression. Både IPI og FLIPI er baseret på data før behandling med rituximab blev introduceret.

Transformation til en mere aggressiv lymfomtype (typisk DLBCL) kan ses på ethvert tidspunkt af sygdomsforløbet. Det ses hyppigere hos patienter med avanceret versus lokaliseret stadie og ved høj versus lav FLIPI score. Den rapporterede frekvens af transformation varierer betydeligt (20-70%) afhængig af biopsifrekvens og længden af follow-up. Autopsidata indikerer transformation hos flertallet af patienter med FL. Transformation ledsages af et mere aggressivt klinisk forløb med typisk hurtig vækst af lymfomstørrelse, B-symptomer, stigende LDH og et dårligere behandlingsrespons. Den mediane overlevelse efter påvist transformation er typisk 1-2 år.



## Referencer:

1. Horning SJ et al. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1984; 311: 1471–1508.
2. Solal-Celigny P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258–65.

## DIAGNOSTIK

Den præterapeutiske lymfomdiagnostik inkluderer – **Anamnese og klinisk undersøgelse:** *anamnese* med vægt på 1) varighed og væksthastighed af evt. lymfeknuder, 2) symptomer på ekstranodal involvering, og 3) B-symptomer (feber, utilsigtet væggtab > 10% indenfor 6 mdr og gentagne episoder med nattesved).

Performancestatus (ECOG) registreres under *objektiv undersøgelse* ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives i to dimensioner.

**Klinisk-kemisk undersøgelse:** på diagnosetidspunkt tages følgende (LYFO prøver understreget)

- *Blodprøver:* Ht, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff. tælling, trombocytter, retikulocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose, sænkning, erythrocytttype (blodtype), HIV, CMV, EBV, hepatitis B, hepatitis C, Coombs test, og evt. screening for HCG, alfa-1-fetoprotein og toxoplasmose
- *Urinundersøgelser:* glucose, protein og M-komponent

**Lymfombiopsi:** lymfomdiagnostik baseres på histopatologisk vurdering af bioptisk materiale fra lymfeknuder, tonsiller, milt, knoglemarv eller andet afficeret organ. Som hovedregel bør en patologisk/suspekt lymfekirtel ekstirperes *in toto*.

Ved lymfeknudeforstørrelse i flere regioner eller universelt bør vælges ekstirpation af glandel på hals, supraklavikulært eller axil frem for ingvinalregion.

**Knoglemarvsundersøgelse:** til stadietinddeling anvendes knoglemarvsundersøgelse med aspiration og biopsi. Materialet undersøges histopatologisk, immunhistokemisk og eventuelt flowcytometrisk.

**Billeddiagnostik:** CT af hals, thorax og abdomen anses for den internationale standard til stadietinddeling. CT kan være relevant ved andre involverede områder som for eks. ansigtsskelet ved lymfom lokaliseret nasalt, paranasalt eller orbitalt. Nogle anser MR for ligeværdig med CT og MR er altid standard ved undersøgelse af CNS. UL kan anvendes til markering af patologiske lymfeknuder og i visse situationer kan denne modalitet give supplerende oplysninger til CT.

FL udviser metabolisk aktivitet ved PET men med en generelt lavere SUV sammenlignet med DLBCL. Flere studier har vist, at PET kan identificere særligt metabolisk aktive foci ved transformation og kan eventuelt anvendes som vejledning til valg af biopsi-lokalisation.

Der henvises i øvrigt til rekommandationer fra den billeddiagnostiske gruppe.

**Andre "ad hoc" undersøgelser:** *lumbalpunktur* er relevant ved klinisk mistanke om lymfom i CNS og/eller øget risiko for CNS involvering/relaps ved eksempelvis CNS-nære lymfomer så som paranasale sinus og ved lymfom i testes. *ØNH-undersøgelse* er relevant ved lokalisation af lymfom på hals, i mundhule, næsekavitet, paranasale sinus, Waldeyer's svælgring og ved lymfom gastrointestinalt. *Endoskopisk undersøgelse* anbefales ved lymfom i øre-næsehalsregion, inklusive thyreoidea og ved mistanke om gastrointestinal involvering.

**Responseevaluering:** international standard ved protokolleret behandling er responskriterierne defineret af Cheson et al. i 1999 og revideret i 2007 (1,2). PET har endnu ikke en dokumenteret rolle ved monitorering af FL. Knoglemarvsundersøgelse kan gentages efter behandling hos patienter med præterapeutisk involvering af marven.

## Referencer

1. Cheson BD et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53. .
2. Cheson BD et al. Revised Response Criteria for Malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.

## BEHANDLING

FL er en klinisk og biologisk heterogen sygdomsgruppe med en forventet lang overlevelse hos flertallet af patienterne. Bortset fra et mindre antal tilfælde med lokaliseret sygdom er behandlingen aktuelt ikke kurativ. Et stigende antal dokumenterede behandlingsmodaliteter med forskellige biologiske angrebepunkter er til rådighed. Komplexiteten både hvad angår sygdommens karakter og behandlingsmuligheder nødvendiggør en individualiseret behandling i forhold til eksempelvis alder, associerede lidelser, etc.

## FØRSTE LINIE BEHANDLING FL GRAD 1-2

St. I-II:

- behandles med IF-RT med intenderet kurativt sigte.
- tilfælde rubriceret som st.I-II men med tilstedeværelse af faktorer, der indikerer mere avanceret

sygdom (eks. B-symptomer, forhøjet s-LDH, bulk) anbefales behandlet som st. III-IV.

#### St. III-IV asymptomatisk:

- patienter uden symptomgivende sygdom og iøvrigt ikke behandlingskrævende (se nedenfor) observeres ("wait and watch").

#### St. III-IV symptomatisk:

Patienter med symptomer eller behandlingskrævende sygdom i øvrigt (eks. B-symptomer, forhøjet LDH, cytopenier sekundære til knoglemarvsinfiltration, bulk, potentiel eller manifest organpåvirkning som eksempelvis hydronefrose):

- *rituximab (R)-holdig kemoterapi* er vist at give forlænget tid til progression men også overlevelsesgevinst i forhold til ikke rituximab-holdig kemoterapi. Følgende regimer er blandt de mest anvendte og veldokumenterede: R-CVP (1); R-FC (2); R-CHOP (3). Undersøgelser med direkte sammenligning af de enkelte regimer foreligger ikke. R-CVP: moderat toksicitet, minimal stamcelletoxicitet. R-FC: forventet lang remissionsvarighed, risiko for langvarige cytopenier og immunsuppression, udtalt stamcelletoxicitet. R-CHOP: forventet lang remissionsvarighed, ikke mulighed for senere anvendelse af antracyclin (transformation), minimal stamcelletoxicitet.
- der er situationer, hvor eksempelvis *rituximab monoterapi* (standardskema x 4 med 1 uges intervaller) eller *klorambucil* (kontinuerligt eller stødkur +/- prednison) kan anvendes, specielt hos svækkede patienter (høj alder, udtalt co-morbiditet, ikke-lymfomrelateret dårlig performance, etc).

#### Referencer:

1. Marcus R et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
2. Hochster HS et al. Phase I Study of Fludarabine Plus Cyclophosphamide in Patients With Previously Untreated Low-Grade Lymphoma: Results and Long-Term Follow-Up? A Report From the Eastern Cooperative Oncology Group *J Clin Oncol* 2000; 18; 987-.
3. Tam CS et al. Fludarabine and cyclophosphamide using an attenuated dose schedule is a highly effective regimen for patients with indolent lymphoid malignancies. *Cancer* 2004; 100: 2181-9.
4. Hiddemann W et al. Frontline therapy with rituxi-

mab added to the combination of cyclophosphamide doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.

#### FØRSTE LINIE BEHANDLING FL GRAD 3

Behandles som diffust storcellet B-celle lymfom (jf. DLGs rekommendationer for DLBCL). Kommentarer:

- overlevelsen hos patienter med grad 3 forbedres af antracyclin-holdig kemoterapi (1).
- I WHO klassifikationen omtales histologisk grad 3a og 3b, som kan anvendes i videnskabelig sammenhæng. Differentieringen er omdiskuteret og anvendes forskelligt i klinisk praksis. Det er gruppens opfattelse, at foreliggende data ikke aktuelt retfærdiggør en behandlingsstratificering baseret på denne differentiering.

#### Referencer:

1. Weisenberger et al. *Mod Pathol* 1998; 11: 142a.

#### PERIFER STAMCELLEHØST

Perifer stamcellehøst foretages enten integreret i et behandlingsforløb med højdosis kemoterapi og stamcellestøtte eller på et tidligere tidspunkt som en såkaldt "forsikringsmarv". Perifer stamcellehøst bør hos yngre overvejes gennem hele sygdomsforløbet og i særdeleshed forud for stamcelletoxisk terapi så som Fludarabin og klorambucil. Klinisk praksis varierer med hensyn til tidspunkt for stamcellehøst og der foreligger ingen data, som understøtter en specifik fremgangsmåde.

#### RELAPS BEHANDLING

2. linie og efterfølgende behandlinger afhænger af alder, co-morbiditet, stadie, symptomer, klinisk forløb, remissionsvarighed og kemosensitivitet. Afhængigt af den kliniske situation kan behandlingsstrategien indeholde én eller flere af nedenstående komponenter:
  - "wait and watch": bedst dokumenteret i forhold til primærbehandling. Ved recidiv oftest relevant hos asymptomatiske ældre.
  - *IF-RT*: ingen foreliggende evidens. Baseres på klinisk praksis typisk med bestråling af lokaliseret relaps med lav tumorbyrde.
  - *Radioimmunoterapi (RIT)*: data fra adskillige fase II studier har dokumenteret effekt af RIT ved FL. Et fase III studie har vist bedre effekt af Zevalin end rituximab i forhold til responsrater (1). Zevalin er godkendt til indikationen relaps af FL, men klinisk



praksis varierer i forhold til hvornår i sygdomsforløbet denne behandling anvendes.

- *R-kemo/kemo*: valg af immunkemoterapi til relapsbehandling baseres på fase III studierne som anført under primærbehandling. For prioriteringen gælder således de samme overvejelser som ved primærbehandling.
- *R-monoterapi*: anvendes overvejende til ældre og svækkede patienter. Flere fase II studier har dokumenteret effekten, men med en relativ lav rate af CR.
- *Højdosis kemoterapi & autolog stamcelletransplantation (HDT+ASCT)*: dokumentationen er sparsom. Et enkelt fase III studie ("European CUP Trial") har vist bedre overlevelse ved HDT og ASCT sammenlignet med standard kemoterapi (2). Klinisk praksis varierer og nogle vælger at reservere denne modalitet til påvist transformation.
- *Allotransplantation*: få data og må foreløbig betragtes som eksperimentel. Non-myeloablative allotransplantation overvejes typisk til udvalgte yngre patienter med dårlig prognose, hvor ovenstående standardmodaliteter har været anvendt.

#### Referencer

1. Witzig TE et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-63.
2. Schouten HC et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-27.

#### VEDLIGEHOVELSESBEHANDLING

Der skelnes mellem vedligeholdelse med rituximab efter primær og relapsbehandling:

- *Vedligeholdelsesbehandling med rituximab* som led i primærbehandling med forudgående rituximab-holdig induktion er genstand for pågående protokollerede undersøgelser og er derfor endnu ikke afklaret (PRIMA). Hos patienter, der initialt blev behandlet med CVP uden immunterapi, har et studie fra SWOG vist en signifikant bedre overlevelse hos patienter, der modtog vedligeholdelse med rituximab sammenlignet med en kontrolgruppe, der ikke fik yderligere behandling (1).
- *Vedligeholdelsesbehandling med rituximab efter relapsbehandling* med R-kemo er vist at øge overlevelsen (2). Det optimale "schedule" ikke fastlagt.

Den foreliggende dokumentation således baseret på studier med forskellige doseringskemaer.

#### Referencer

1. Hochster HS et al. Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): Results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 2005; 106: 106a [abstract 349].
2. van Oers MHJ et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-3301.

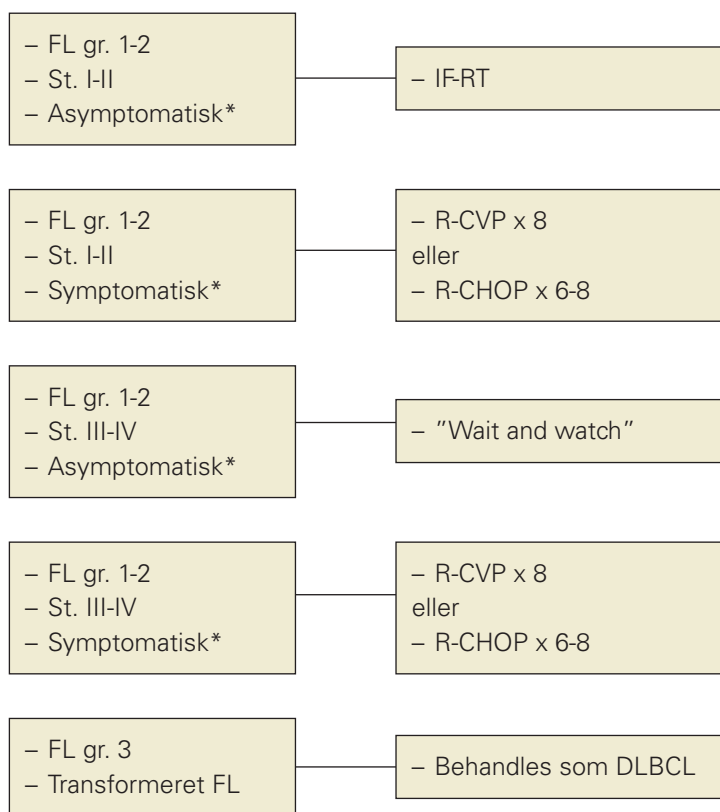
#### BEHANDLING AF TRANSFORMERET FL

Transformation bør altid verificeres ved biopsi i forbindelse med relaps eller progression af sygdommen. Standard er højdosis kemoterapi og stamcelletransplantation efter principperne for relaps af DLBCL. Dog kan primært transformeret FL alternativt behandles som 'de novo' DLBCL.

#### KONTROL

Klinisk praksis varierer og éntydigt gældende anbefalinger kan ikke skitseres. Mange vælger enten at følge FL efter samme principper som for DLBCL de første 2-3 år efter behandling eller at evaluere patienten på baggrund af klinisk mistanke om sygdomsprogression.

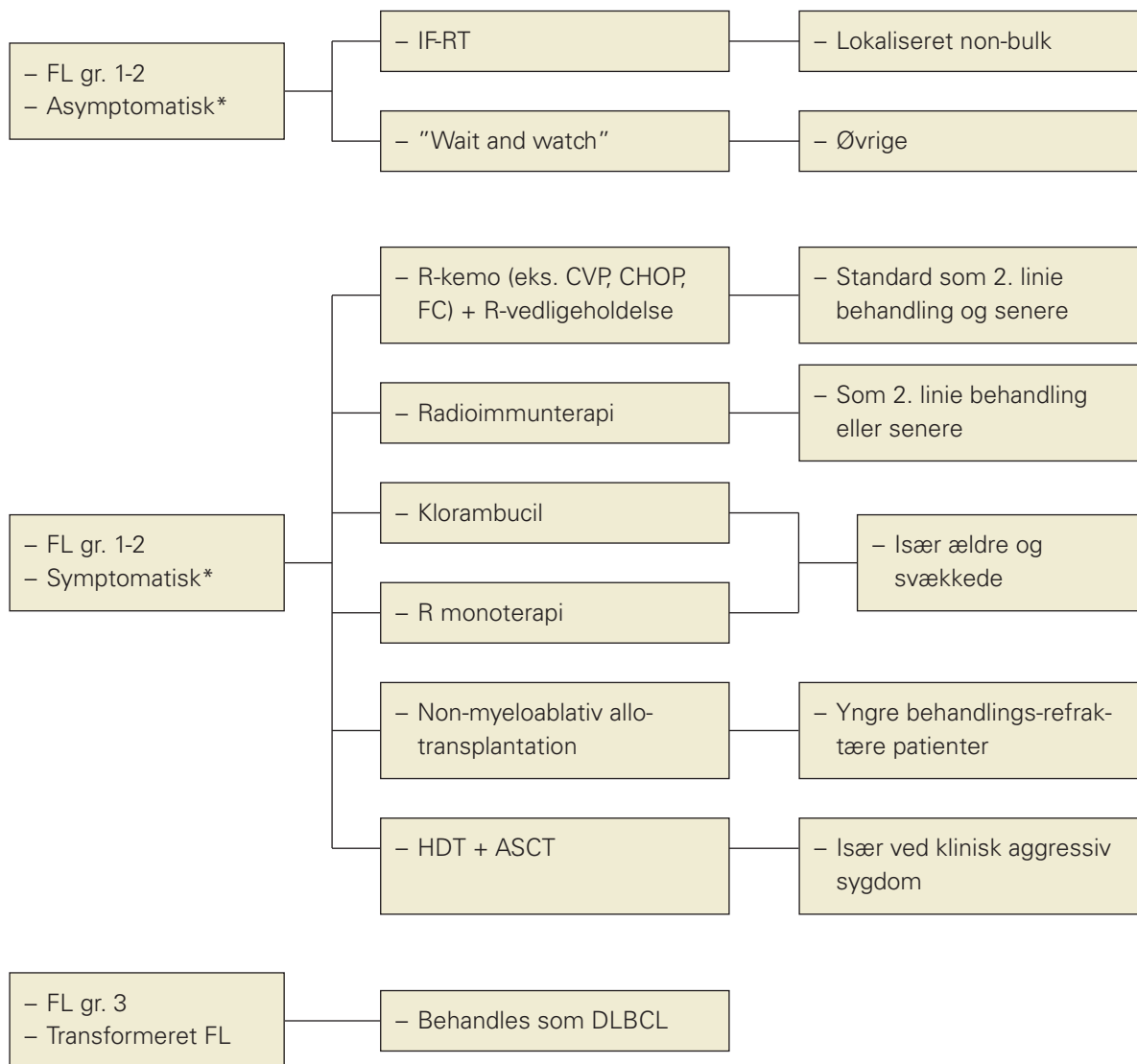
## FORSLAG TIL ALGORITME FOR PRIMÆRBEHANDLING AF FL



\* *Symptomatisk*: B-symptomer, forhøjet LDH, bulk, cytopenier sekundære til knoglemarvsinfiltration, potentiel eller manifest organpåvirkning

## FORSLAG TIL ALGORITME FOR RELAPSBEHANDLING AF FL

Relapsbehandling af FL vil altid skulle individualiseres. En algoritme for behandling vil derfor altid kun være vejledende. Valg af nedenstående modaliteter afhænger af alder, co-morbiditet, foreliggende kliniske billede, tidligere behandlingsrespons og prognostisk vurdering.



\* *Symptomatisk*: B-symptomer, forhøjet LDH, cytopenier sekundære til knoglemarvsinfiltration, bulk, potentiel eller manifest organpåvirkning

## **APPENDIX III**

### **Rekommandationer for billeddiagnostiske undersøgelser for patienter med malignt lymfom**

Anbefalinger fra Billeddiagnostisk Udvalg  
under Dansk Lymfomgruppe

September 2007.

## Billeddiagnostisk udvalg under Dansk Lymfom Gruppe.

Formand: overlæge, ph.d., Annika Loft, PET & Cyklotronenheden, Klinik for klinisk fysiologi & nuklearmedicin, Diagnostisk Center, Rigshospitalet  
overlæge Anne Kiil Berthelsen, PET & Cyklotronenheden, Klinik for klinisk fysiologi & nuklearmedicin, Diagnostisk Center, Rigshospitalet  
overlæge, ph.d., Peter von der Recke, Radiologisk afdeling, Diagnostisk Center, Rigshospitalet  
overlæge Karina Bargum, Billeddiagnostisk afdeling, RoskildeSygehus  
overlæge Rune Fisker, Radiologisk afdeling, Aalborg Sygehus  
overlæge Erik Lundorf, Billeddiagnostisk afdeling, MR-afsnittet, Århus Universitetshospital, Skejby  
overlæge Bo Nyhuus, Radiologisk afdeling, Diagnostisk Center, Rigshospitalet  
overlæge, ph.d., Helle Hendel, Klinisk fysiologisk afdeling, Herlev Sygehus  
afdelingslæge Flemming Hermansen, PET afdelingen, Århus Universitetshospital  
overlæge Karin Rasmussen, Klinisk fysiologisk afdeling, Århus Universitetshospital  
overlæge, ph.d., Henrik Bertelsen, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Sygehus  
overlæge Victor Iyer, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Sygehus  
overlæge, dr.med., Francesco d'Amore, Hæmatologisk afdeling, Århus Universitetshospital  
overlæge, dr.med., Lars Møller-Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital

### Introduktion:

Med computertomografi (CT), magnetisk resonans (MR), ultralyd (UL) og positron emissions tomografi (PET) samt kombineret PET og CT (PET/CT) har man som kliniker mange valgmuligheder indenfor billeddiagnostik til diagnostik, stadieinddeling og behandlingskontrol af malignt lymfom. Brugen af PET og PET/CT til vurdering af sygdoms-udbredelse hos disse patienter er øget betydeligt indenfor de seneste år på trods af et begrænset antal PET og PET/CT scannere. Selv om kapaciteten øges med nye scannere i hele landet, er det væsentligt at anvende metoden hensigtsmæssigt, dvs på de rigtige indikationer og på de rigtige tidspunkter i behandlingsforløbet.

### Kommissorium:

1. Udarbejdelse af standard-of-care anbefalinger for primær diagnostik, re-staging og follow-up af NHL og HL

2. Identifikation af indikationsområder for de forskellige billeddiagnostiske modaliteter
3. Rådgivning ved deltagelse i/udarbejdelse af kliniske protokoller med billeddiagnostiske problemstillinger

### Generelt om teknikkerne:

#### PET/CT:

PET/CT med 18F-FDG anvendes i stigende grad til maligne lymfomer pga. den generelt høje sensitivitet. 18F-FDG er en glukoseanalog, der påviser væv med forhøjet glukosemetabolisme. PET/CT scannere er efterhånden tilgængelige på alle universitetshospitaler. Det anbefales at udføre CT scanningen i en PET/CT som diagnostisk CT i langt de fleste tilfælde. I den efterfølgende tekst anføres PET/CT som værende med diagnostisk CT, med mindre andet er anført. Ved at kombinere PET med CT i PET/CT scanningen fås både information om funktion og morfologi. Hvis PET/CT med diagnostisk CT ikke er tilgængelig, kan PET/CT med lavdosis CT anvendes og vurderes sammen med en diagnostisk CT. Lavdosis CT udført i forbindelse med PET/CT kan IKKE erstatte en diagnostisk CT!

Stråledosis ved en helkrops PET/CT er dobbelt så stor som ved en helkrops CT.

#### CT:

CT anvender lige som ved PET/CT ioniserende stråling, så indikationen skal være velovervejet inden henvisning til undersøgelse. CT scanning er ingen funktionel undersøgelse, så der kan ikke beskrives, om der er tumoraktivitet, men kun om anatomisk størrelse og udbredning. Nye 64-slice scannere er så hurtige, at de kan anvendes til børn, hvor der er behov for let sedering eller narkose. Skanningstiden er kort, kun få sekunder med nyeste generations skannere, og med en samlet undersøgelsestid på 20-30 min. inkl. forberedelse. Som udgangspunkt anbefales, at der anvendes i.v. og peroral kontrast både ved den primære diagnosticering og ved efterfølgende kontroller. Ved nedsat nyrefunktion, specielt hvis der svært nedsat nyrefunktion med samtidig diabetes, skal behovet for i.v. kontrast nøje overvejes. Der kan næsten altid gives peroral kontrast. Hvis der er adgang til nye multi-slice CT-skannere, anbefales at foretage multiplanar rekonstruktioner (MPR) i både aksialt, sagittalt og coronalt plan for at optimere diagnosticeringen. Dette er specielt en fordel på halsen, som kan være vanskelig at vurdere på CT.

**MR:**

Overholder man de almindelige kontraindikationer for MR er en MR skanning harmløs. Man bruger ikke ioniserende stråling eller nyretoksiske kontraststoffer. MR er specielt velegnet til patienter, som i deres sygdomsforløb skal skannes mange gange og til børn/unge patienter.

Kontrast anvendes især ved CNS affektion, og kun i små mængder. Dog skal man være varsom ved nedsat nyrefunktion og kontrast er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion med GFR < 30 ml/min.

**UL:**

Generelt er UL ufarligt og smertefrit. Områder under tarmsystemet kan visualiseres ved at applicere et vist tryk på abdomen, dette kan være ubehageligt for pt. UL giver den højeste opløselighed ved overfladenære strukturer som hals, axiller og inguinae.

UL kan ikke anvendes i thorax, da luft i lungerne reflekterer ultralyd.

**Praktisk udførelse:****PET/CT:**

- Min 4 timers (gerne 6 timers) faste
- 400 MBq (kan evt. doseres efter vægt, 3,5-8 MBq/kg) 18F-FDG i.v. 60 min (+/- 10 min) før scanning.
- Blodsukkeret bør være under 11 mmol/l
- Helkropsskanning fra basis cranii til proximale femora med armene over hovedet, så vidt dette er muligt.
- I.v. & peroral kontrast til CT (sukkerfri)
- 5 mm slices eller tyndere
- Attenuationskorrektion af PET data
- PET og de fusionerede PET/CT data skal vurderes på en PET/CT arbejdsstation

**CT:**

- Ingen faste- (dog gerne tom ventrikel hvis der er mistanke om sygdom her)
- Skanning fra halsen til underkanten af symfyren
- Altid i.v. kontrast til primær skanning og så vidt det er muligt kontrast ved kontroller. Altid peroral kontrast hvis abdomen bliver skannet.
- Hals rekonstruktion med 3mm snit med 3 mm intervaller eller tyndere.
- Thorax-, abdomen- samt pelvisrekonstruktion med 5 mm. snit med 5 mm. intervaller eller tyndere. Hvis udstyret giver mulighed for det: rekonstruktion med 3 mm. intervaller i 3 plan af hals; thorax, abdomen og pelvis som en serie.

**MR:**

Generelt anses CT for at være guldstandard for staging af lymfomer. MR er dog lige så god til staging

som CT, og MR anses for bedst ved lokalisationer i CNS.

- Ved sygdomdebut udføres MR med det formål at se tumorudbredning regionalt dækkende området fra basis cranii til lyskere regionen. Skanningen udføres som tværsnit.
- Forskellige sekvenser kan anvendes, bestemt af lokale traditioner, og er ikke litteraturunderstøttet. Erfaringen viser, at man får gode resultater af at lave axiale T2 vægtede snit med fedtsuppression i de klinisk relevante områder, suppleret med axiale T1 vægtede snit over områder med patologi. Alternativet til T2 vægtet sekvens er STIR sekvens.
- Fibrose/ relaps: Patologisk øget signalintensitet på en STIR eller T2 sekvens med fedtsaturation kan repræsentere inflammation eller aktiv tumorvæv. Nogle maligne lymfomer med aktivt tumorvæv har et stort indhold af fibrøst væv og vil være signalfattige på en STIR eller T2 sekvens. Derfor kan den enkelte MR skanning ikke skelne mellem fibrøs rest og relaps. Serielle skanninger er nødvendige for at se tumorvækst.
- Til kortlægning af involvering af knoglemarv i columna: Postkontrast sagittal T1 vægtet med fedtsaturation efter kontrastindgift. Axiale T1 vægtede snit med fedtsaturation efter behov.

**UL :**

Ultralyd er ikke indiceret til stadietinddeling. Kan i visse situationer give supplerende information (ex. ved overfladenære strukturer, axiller og cervicalt). UL er førstevalg ved biopsitagning, undtagen i thorax. Ved mistanke om transformation eller ved evt. behandlingssvigt, er nøjagtig angivelse af mistænkte lymfeknude vigtig for at udføre korrekt bioptering. Hos børn foretages biopsi oftest i G.A.

**Særlige forhold ved undersøgelse af CNS:****PET/CT:**

- Min 4 timers (gerne 6 timers) faste
- 200 MBq 18F-FDG i.v. 45 min (+/- 10 min) før scanning.
- Hvile med tildækkede øjne 20 min p.i.
- Blodsukkeret bør være under 11 mmol/l
- Attenuationskorrektion af PET data
- PET og de fusionerede PET/CT data skal vurderes på en PET/CT arbejdsstation. PET data kan fusioneres med MR., hvilket anbefales

**CT:**

MR er førstevalg ved mistanke om CNS involvering. CT er af begrænset værdi ved mistanke om involvering af spinalkanalen.

- Først prækontrast med 5 mm intervaller af fossa posterior. 10 mm intervaller af resten, gentaget efter kontrast.

#### MR:

MR har højeste sensitivitet og derfor førstevalg ved lymfomer associeret til CNS.

Ved sygdomsdebut til kortlægning af tumor i hjerne, meninges og spinalkanal.

- Hjerne: Prækontrast: Udføres med de sekvenser, man vanligvis bruger men skal inkludere både T1- og T2- vægtede sekvenser. Postkontrast: Coronal og axial T1- vægtet med fedtsaturation efter indgift af kontrast i.v. (0,2 ml pr kg legemsvægt). Alternativt kan man lave 3D SPGR med fatsat efter i.v. kontrast.

#### UL:

UL er ikke indiceret.

#### Stadieinddeling

Gælder både ved nydiagnosticeret lymfom og re-staging ved recidiv.

#### Hodgkin

- 1) PET/CT med diagnostisk CT med i.v. og peroral kontrast anbefales.
- 2) CT eller MR (antages at være ligeværdige til stadienddeling, anbefales hvis PET/CT ikke er tilgængelig).
- 3) UL har ingen plads i stadienddelingen, men anvendes ved biopsitagning.

#### Non-Hodgkin

*DLBCL (alle varianter), Primært mediastinalt B-celle lymfom, Burkitt lymfom, Mantle celle lymfom og systemiske, ikke-kutane perifere T-celle lymfomer*

- 1) PET/CT med diagnostisk CT med i.v. og peroral kontrast anbefales.
- 2) CT eller MR (antages at være ligeværdige til stadienddeling. MR anses for bedst ved CNS lokalisation), anbefales hvis PET/CT ikke er tilgængelig.
- 3) UL har ingen plads til stadienddelingen, men anvendes ved biopsitagning.

#### Andre Non-Hodgkin subtyper

- 1) CT eller MR
- 2) UL har ingen plads til stadienddelingen, men anvendes ved biopsitagning.
- 3) Uafklaret om PET/CT er velegnet til den initiale staging pga variabel FDG-optagelse, men må overvejes ved mistanke om evt. histologisk transformation, der forventes at være FDG-optagende.

#### Særlige anatomiske lokalisationer

Der gælder de generelle retningslinjer vedrørende stadienddelingen, men ved følgende lokalisationer kræves supplerende undersøgelser:

#### – Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL):

PCNSL er primært lokaliseret i centralnervesystemet og vil meget sjældent manifestere sig uden for CNS.

- 1) Altid MR af CNS suppleret med konventionel stadienddeling som beskrevet ovenfor.
- 2) PCNSL har en meget høj FDG-optagelse, højere end normalt hjernevæv og højgradsgliomer.

#### – **orbita:**

Fremstilles bedst med MR.

#### – **rhinopharynx**

Anbefales supplerende MR til standard stadienddeling.

#### – **testes**

UL mhp. evt. bilateral involvering.

#### – **gastrointestinalkanalen**

Hyppigste lokalisation for ekstranodal sygdom. Ventriklen er oftest afficeret og ses som en fortykkelse af ventrikelvæggen på CT, som imidlertid er en usikker modalitet til monitorering. På PET/CT ses ofte høj FDG-optagelse svarende til fortykkelsen, men pga. variabel fysiologisk FDG-optagelse i ventrikelvæggen, kan der være tolkningsproblemer, især ved kontrolundersøgelser. Standard stadienddeling bør suppleres med gastroskopi med EUS (endoskopisk UL). Lymfomer i tarmen ses ofte i terminale ilium. Multifokal sygdom ses hos ca. 50%. Det ses som vægfortykkelse og forsnævninger, der kan medføre obstruktion. PET/CT kan påvise fokale forandringer med høj FDG-optagelse, men påvisning af mere diffus infiltration vanskeliggøres af den fysiologiske udskillelse af FDG i gastrointestinalkanalen.

Lymfom i colon og oesophagus er meget sjældent. Standard stadienddeling suppleres med endoskopi.

#### – **urinveje**

Forandringer i blæren er uspecifikke på CT og MR med enten diffus fortykkelse af blærevæggen eller større nodulære forandringer. På grund af fysiologisk udskillelse af FDG i urinen, er disse regioner svære at tolke med PET/CT.

## Behandlingsmonitorering

Det kan ikke anbefales at skifte mellem MR og CT eller PET/CT i et patientforløb. Dvs. hvis patienten er stadiendelt med MR, skal kontrolscanningerne også foretages med MR. Man kan godt veksle mellem PET/CT og CT, f.eks. PET/CT til stadiendeling og CT til kontrol.

### PET/CT:

PET anbefales efter afsluttet behandling for Hodgkin og DLBCL, da disse typer lymfom er potentielt kurable og der foreligger solid evidens. Ved andre lymfomtyper er foreliggende data indtil videre for sparsomme til at anbefale PET til behandlingsmonitorering.

Det anbefales, at PET udføres mindst 3 og gerne 6-8 uger efter afsluttet kemoterapi eller kemoimmunoterapi, og der bør gå 8-12 uger efter afsluttet stråleterapi.

Visuel vurdering af PET scanningen er tilstrækkelig, og den mediastinale blood pool aktivitet anbefales som reference for baggrundsaktiviteten ved resttumorer  $\geq 2$  cm.

Ved mindre resttumorer og normalt store lymfeknuder sammenlignes med aktiviteten i det omgivende væv.

Nytilkomne lungeinfiltrater  $\geq 1,5$  cm på CT hos patienter, der ikke havde lungeaffektion før behandlingsstart, skal kun betragtes som suspekter for lymfom, hvis aktiviteten er højere end i den mediastinale blood pool. For nytilkomne lungeinfiltrater  $\leq 1,5$  cm kan restsygdom ikke udelukkes på trods af manglende aktivitetsoptagelse. Nytilkomne lungeinfiltrater hos patienter uden initial lungeinvolvering og med komplet respons i alle øvrige foci bør ikke tolkes som lymfom men snarere som infektion eller inflammation.

Restlymfom i lever eller milt  $\geq 1,5$  cm på CT bør vurderes som aktiv lymfomsygdom hvis aktivitetsoptagelsen er højere end eller lig med aktiviteten i det normale lever- eller miltvæv. Foci  $\leq 1,5$  cm bør kun betragtes som aktiv restsygdom hvis aktiviteten er højere end i det normale lever- og miltvæv.

Diffus øget aktivitetsoptagelse i milten bør tolkes som suspekt for aktiv restsygdom med mindre patienter er behandlet med cytokiner. I så fald kan der ses forhøjet aktivitetsoptagelse i milten i op til i hvert fald 10 dage efter behandling.

Oplagt forhøjet (multi)fokal aktivitetsoptagelse bør tolkes som lymfom. Diffus aktivitetsoptagelse, endda højere end leveroptagelse, skyldes ofte aktivering af den røde knoglemarv efter behandling. Normal aktivitetsoptagelse i knoglemarven kan ikke udelukke lymfominvolvering, hvorfor en knoglemarvsbiopsi anbefales.

Ved mistanke om behandlingssvigt kan PET anvendes sammenholdt med en ny CT. PET/CT må anbefales, da tolkningen forbedres for begge undersøgelser.

For Hodgkin er det dokumenteret, at man tidligere kan se respons med PET end med CT og det er ligeledes dokumenteret, at en tidlig PET efter 2 (måske allerede efter 1) serier kemoterapi har en prognostisk værdi. For non-Hodgkin ses det samme efter 2-3 serier.

Der foreligger dog ikke nogle undersøgelser endnu, hvor der er dokumenteret, at det forbedrer overlevelsen eller tid til progression, hvis man tager konsekvens af et tidligt påvist manglende respons på PET og skifter til en mere aggressiv behandling.

Der er ikke belæg for at monitorere behandlingseffekt med PET eller PET/CT løbende under kemoterapi, med mindre det foregår som led i prospektive protokollerede undersøgelser eller på anden måde kan medvirke til at opbygge ny viden. Udvalget anbefaler i størst muligt omfang deltagelse i randomiserede behandlingsstudier med stratificering efter en tidlig PET scanning. Det må tilpasses behandlingsregimet, således at intervallet mellem kemoterapi og PET bliver størst muligt. Enkelte undersøgelser tyder på, at PET 7-10 dage efter kemoterapi giver pålidelige resultater.

Der er aktuelt ikke belæg for PET/CT mellem kemoterapi og stråleterapi i et planlagt kurativt intenderet kemoradioterapiforløb.



**Table 1.** PET/CT Response Definitions for Clinical Trials (Cheson et al 2007)

Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, 50% increase in SPD of more than one node, or 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement
		Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy		

**Abbreviations:** CR, complete remission; FDG, [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; PR, partial remission; SPD, sum of the product of the diameters; SD, stable disease; PD, progressive disease.

#### CT:

Cheson kriterierne (Gold standard):

Radiologisk definition ved måling af lymfeknuder: Lymfeknuder måles i axiale snit. Enhver lymfeknude eller konglomerat skal være let at udmåle og skal kunne måles i mindst 2 perpendikulære dimensioner. Der udmåles den længste transverse diameter og i tværsnit herpå udmåles den 2. diameter. Derefter udregnes produktet. Ved alle evalueringstids-punkter udregnes summen af alle produkter (SPD), der er udregnet på baggrund af de lymfeknuder /organinvolvement, der er udmålt.

På diagnosetidspunktet bør en lymfeknude større end 1 cm i længste transverse diameter anses for værende patologisk.

De 6 største og mest dominerende lymfeknuder/konglomerater udvælges og vælges fra så mange forskellige regioner som muligt og bør om muligt inkludere både mediastinale og retroperitoneale områder.

#### CR (complete response):

Total svind af alle målbare kliniske og radiologiske tegn på sygdom. Hvis der var B- symptomer før behandlingsstart, skal disse være væk samt norma-

lisering af biokemiske abnormiteter (LDH-forhøjelse, anæmi etc.).

Alle lymfeknuder og konglomerater skal være regredieret til normal størrelse ( $\leq 1.5$  cm i den største transverse diameter for lymfeknuder der var  $> 1.5$  cm før terapi. Lymfeknuder målt præ-terapeutisk til mellem 1.1-1.5 cm i deres største transverse diameter skal være mindsket til  $\leq 1$  cm i deres største transverse diameter eller mere end 75% reduktion i summen af produkterne af de største diameter.

En præ-terapeutisk forstørret milt præ-terapeutiske vurderet ved CT-scanninger må være regredieret i størrelse og ikke være klinisk palpabel. Normal størrelse kan ikke specificeres, da det er særdeles vanskeligt at evaluere milt- og leverstørrelser på CT. Normal størrelse milt kan have lymfominfiltration og en forstørret milt behøver ikke at være lymfominfiltreret men kan repræsentere en anatomisk variant, blod volumen, anvendelse af hæmatopoetisk vækstfremmer eller andre årsager. Dog skal makroskopiske noduli, som var tilstede præ-terapeutisk, være forsvundet efter behandling, ligesom andre organer, der præ-terapeutisk var forstørrede, må være normaliserede efter behandling.

Knoglemarvsinvolvement præ-terapeutisk skal være normaliseret efter behandling.

**CRu (complete response unconfirmed):**

Residuale konglomerater, der er  $\geq 1.5$  cm, men regredieret med mere end 75% målt ved SPD efter behandling.

Ubestemmelig knoglemarvsinvolvering.

**PR (partial response):**

$\geq 50\%$  reduktion i SPD af de 6 største og mest dominerende lymfeknuder eller lymfeknudekonglomerater. Disse 6 måleenheder udvælges efter følgende kendetegn: a) De skal være målelige i mindst to perpendikulære planer, b) Lymfeknuderne skal være fra så mange forskellige regioner som muligt og c) De skal hvis muligt repræsentere mediastinale og retroperitoneale områder.

Ingen forstørrelse af andre lymfeknuder, lever eller milt i forhold til sidste CT-scanning.

Milt- og levernoduli skal regrediere med mindst 50% efter SPD.

Involvering af andre organer end milt og lever formodes vurderet og nu uden målelig sygdom.

Hvis knoglemarven er positiv kan det accepteres.

Den histologiske diagnose bør registreres.

Ingen ny sygdomsinvolvering.

**SD (stable disease):** Er mindre end PR men ikke progressiv sygdom (se nedenfor).

**PD (progressive disease) for CR/CRu:**

Tilstedeværelse af nye lymfeknuder eller konglomerater eller  $\geq 50\%$  øgning i størrelse af tidligere involverede områder.

$\geq 50\%$  øgning i største diameter i en eller flere af de tidligere identificerede lymfeknuder, som var  $> 1$  cm i den korteste akse, eller  $\geq 50\%$  i summen af produktet i de 2 største diametre (SPD) i mere end 1 lymfeknude.

**PD for partial responders og non-responders:**

$\geq 50\%$  øgning af SPD i en eller flere af de tidligere identificerede abnorme lymfeknuder.

Fremkomst af nye læsioner under behandling eller efter endt terapi.

**Table 2.** CT Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma

Response Category	Physical Examination	Lymph Nodes	Lymph Node Masses	Bone Marrow
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
CRu	Normal	Normal	Normal	Indeterminate
	Normal	Normal	$> 75\%$ decrease	Normal or indeterminate
PR	Normal	Normal	Normal	Positive
	Normal	$\geq 50\%$ decrease	$\geq 50\%$ decrease	Irrelevant
	Decrease in liver/spleen	$\geq 50\%$ decrease	$\geq 50\%$ decrease	Irrelevant
Relapse/ progression	Enlarging liver/spleen; new sites	New or increased	New or increased	Reappearance

## MR:

Cheson kriterierne anvendes. Se ovenfor.

## UL:

Ultralyd er ikke velegnet, da det ikke er muligt at monitorere CNS og thorax.

Ønskes UL alligevel anvendt, er startevaluering naturligvis nødvendig til senere sammenligning. Anvendes UL til monitorering skal læsionerne måles i 3 dimensioner: AP, CC og fra side til side. Dette muliggør volumenbestemmelse, som kan sammenlignes med startevaluering.

## Follow-up

Internationale guidelines for evaluering af patienter med lymfomer refererer til kliniske studier med opfølgning efter protokolleret behandling. I daglig klinik varierer praksis betydeligt.

Der foreligger ingen dokumentation for betydningen af regelmæssig billeddiagnostisk evaluering versus almindelig klinisk kontrol. Enkelte mindre studier tyder imidlertid på, at færre end 20% af tilbagefald detekteres ved regelmæssig billeddiagnostik før patienten får symptomer. Sidstnævnte må formodes at afhænge af intervallerne mellem undersøgelserne, men understreger at den almindelige kliniske bedømmelse (anamnese og objektiv undersøgelse) er det mest afgørende element i follow-up fasen efter afsluttet behandling.

Ved brug af billeddiagnostik anvendelsen bør tage højde for patientens symptomer, risikoen for recidiv og de efterfølgende muligheder for kurativ behandling. Med hensyn til de enkelte lymfomtyper henvises til DLG's rekommandationer for disse.

1. CT eller MR

2. PET har endnu ingen dokumenteret rolle ved follow-up. Nogle få studier indikerer, at PET i forhold til konventionelle billeddiagnostiske modaliteter er en mere sensitiv indikator for relaps, hvorimod specificiteten er lavere.

## Referencer

- 1) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53.
- 2) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.
- 3) Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP et al. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1196-1203.
- 4) Foltz LM, Song KW, Connors JM. Who actually detects relapse in Hodgkin lymphoma: Patient or physician. *Blood* 104 (part 1) 2004; 853a-54a (abstr 3124).
- 5) Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH et al. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: A retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 2006; 17: 909-13.
- 6) Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14: 123-30.
- 7) Iwai Y, Yamanaka K, Oda J, Tsuyuguchi N, Ochi H. Tracer accumulation in radiation necrosis of the brain after thallium-201 SPECT and [11C]methionine PET—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001 Aug;41(8):415-8.
- 8) S Leskinen-Kallio, U Ruotsalainen, K Nagren, M Teras and H Joensuu. 1991. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study. *Journal of Nuclear Medicine*, Vol 32, Issue 6 1211-1218.
- 9) Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, Luxen A, Reznik M. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med*. 1998 May;39(5):778-85.
- 10) Basso U, Brandes AA. Diagnostic advances and new trends for the treatment of primary central nervous system lymphoma. *Eur J Cancer*. 2002 Jul;38(10):1298-312. Review.
- 11) Roelcke U, Leenders KL. Positron emission tomography in patients with primary CNS lymphomas. *J Neurooncol*. 1999 Jul;43(3):231-6.
- 12) Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004 May;231(2):305-32. Epub 2004 Mar 24.
- 13) Rohren EM, Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology*. 2003 Jan;226(1):181-7.
- 14) Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, Ruge MA, Thomas AV, Thiel A, Herholz K. Imaging in neurooncology. *NeuroRx*. 2005 Apr;2(2):333-47. Review.
- 15) Kuwert T, Bartenstein P, Grunwald F, Herholz K, Larisch R, Sabri O, Biersack HJ, Moser E, Muller-Gartner HW, Schober O, Schwaiger M, Bull U, Heiss WD. [Clinical value of positron emission tomography in neuromedicine. Position paper on

- results of an interdisciplinary consensus conference] *Nervenarzt*. 1998 Dec;69(12):1045-60. Review. German.
- 16) Relevance of magnetic resonance imaging for the staging and follow up of lymph node pathologies in adults with primary malignant lymphomas. *Radiologe*. 2002 Dec;42(12):993-9
- 17) Schroder RJ, Rost B, et al. " Value of contrast-enhanced ultrasound vs. CT and MRI in palpable enlarged lymph nodes of head and neck" *Robo* 2002 sep 174(9);1099-106.
- 18) Shirakawa T, Miyamoto Y, et al." Color/power doppler sonographic differential diagnosis of superficial lymphadenopathy;Mets, malign. lymphoma/benign processes" *J. Ultrasound Med*. 2001 May;20(5): 525-32
- 19) Hutchings M, Eigtved AI, Specht L. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;52(1):19-32.
- 20) Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. : *Blood*. 2006;107(1):52-9.
- 21) Macapinlac HA. The utility of 2-deoxy-2-[18F]Fluoro-D-glucose-positron emission tomography and combined positron emission tomography and computed tomography in lymphoma and melanoma. *Mol Imaging Biol*. 2004; 6(4):200-7.
- 22) Schippers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(Suppl.1):S82-S88.
- 23) Barington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (Suppl.1):S117-S127.
- 24) Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1514-23.
- 25) Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET? *Ann Oncol* 2005;16:1524-9.
- 26) Juwied ME, Cheson BD: Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 1-4.
- 27) Torabi M, Aquino SL, et al. Current concepts in lymph node imaging. *J. Nucl.Med.*2004 sep; 45(9):1509-18



[www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)

