

Työryhmä: Sirpa Leppä, Anniki Aromaa-Häyhä, Micaela Hernberg, Marja-Liisa-Karjalainen-Lindsberg, Outi Kuittinen, Hanne Kuitunen, Maria Lapela, Susanna Mannisto, Katja Marin, Annika Pasanen, Marjukka Pollari, Kaija Vasala ja Sirkku Jyrkkiö

Nopeakasvuisten B-solulymfoomien hoitosuositus

Sisältö

	sivu
Diagnostiikka	2
Levinneisyys selvittely	3
Ennustetekijät	4
IPI-luokittelu	4
Muita ennustetekijöitä	5
Hoidot	5
Yleistä	5
Hyväennusteisen (IPI 0-1) DLBCL:n primaari hoito	5
Huonoennusteisen (IPI 2-5) DLBCL:n primaari hoito	6
Sädehoito	6
Keskushermostoprotektio	6
High grade lymfooma, jossa BCL2 ja MYC uudelleenjärjestymät (double hit (DH) lymfoomat)	7
Primaari mediastinaalinen B-solulymfooma	7
HIV+ aggressiiviset lymfoomat	7
Burkitt lymfooma	7
Relapsin lääkehoito	7
Vastearvio	7
Seuranta	7

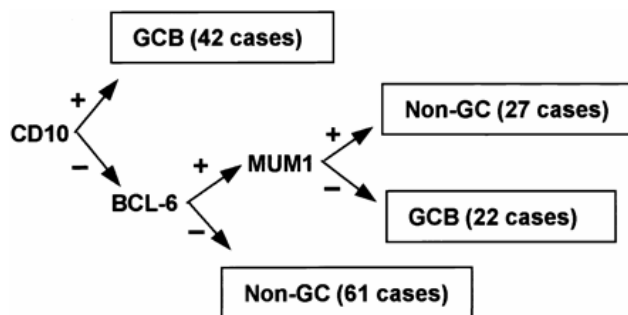
Diagnostiikka

Aggressiiviset B-solulymfoomat muodostavat heterogeenisen tautiryhmän. Tähän kategoriaan kuuluvia lymfoomatyyppiejä ovat mm DLBCL NOS, T-solurikas B-solulymfooma, EBV+ DLBCL NOS, primaari mediastinaalinen B-solulymfooma, intravaskulaarinen suurisolainen B-solulymfooma, plasmablastinen lymfooma, Burkitt lymfooma, high grade B-solulymfoomat, jossa MYC sekä BCL2 ja/tai BCL6 uudelleenjärjestymä ja high grade B-solulymfooma NOS [2].

Patologis anatominen diagnoosi perustuu kasvainkudoksen morfologiaan, immunofenotyyppiin, syto- ja molekyyli geneettisiin tutkimuksiin sekä kliiniseen kuvaan WHO luokituksen mukaan [2]. Edustavan koepalan saamiseen ja oikeaan käsittelyyn on kiinnitettävä riittävää huomiota. Ohutneulanäyte ei riitä diagnoosin tekoon. Ensisijaisesti toivotaan kokonaista imusolmuketta tuorenäytteenä, mutta paksuneulanäyte voi myös olla riittävä. Täydentävinä tutkimuksina voidaan käyttää virtausytometriaa ja sytomolekyyli geneettisiä tutkimuksia. Kromosomiviljelyyn ja virtausytometriseen pintamerkkitutkimukseen tarvitaan tuorenäyte.

DLBCL NOS on yleisin lymfoomatyyppi. Sen diagnostisena kriteerinä on blastityyppinen kromatiini (HE-värjäys), sytoplasminen basofilia (MGP ja Giemsa värjäykset), ja immunohistokemiassa B-soluantigeenien positiivisuus (CD20 +, CD19+, CD79a+). Morfologia ja geneettiset muutokset ovat monimuotoisia. Immunofenotyyppi ja proliferaatioaktiiviteetti vaihtelevat.

DLBCL NOS jaetaan itukeskusperäiseen (germinal centre, GC) ja aktivoituneista B-soluista peräisin olevaan (ABC) alaryhmään. GC- ja ABC-alyttypit erotellaan toisistaan geeniekspression perusteella tai immunohistokemiallisesti (GC vs non-GC) [1].



Diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman immunohistologinen luokittelu itukeskusperäisiin (GC) ja ei-itukeskusperäisiin (non-GC; ABC) lymfomiin [1].

Suositus immunohistokemiallisista värjäyksistä:

CD20, CD3, CD5, CD10, BCL-6, MUM-1/IRF-4, BCL-2, Ki-67/MIB-1, MYC, CD30

Suositus uudelleenjärjestymätutkimuksista:

Burkittin lymfooman diagnoosin tarvitaan MYC uudelleenjärjestymätutkimus (FISH/CISH). Double hit/triple hit tyyppisten high grade B-solulymfoomien diagnoosiin tarvitaan lisäksi BCL2 ja BCL6 uudelleenjärjestymätutkimukset. Määritykset tehdään, jos ne vaikuttavat hoidon valintaan.

Relapsiepäily pyritään varmentamaan histologisesti.

Levinneisyys selvittely

Taudin levinneisyys kartoitetaan kliinisesti ja radiologisesti (Varjoainetehosteinen TT ja FDG-PET). Jos FDG-PET tutkimusta ei saada, tehdään luuydinbiopsia.

Anamneesissa kiinnitetään huomiota erityisesti B-oireisiin. Statuksessa selvitetään palpoitavat imusolmukkeet ja niiden koko, pernan ja maksan koko sekä mahdolliset muut tuumorit. Nenä- ja nieluoireisille tehdään tarvittaessa korvalääkärin tutkimus, ja vatsaoireisille gastro- ja/tai kolonoskopia.

Vartalo kuvataan varjoainetehosteisella TT:lla kallon pohjasta symfyysiin ja koko kehon positroniemissiotomografia (FDG-PET)-TT kuvauksella. Suurentuneet imusolmukkeet mitataan. Tarvittaessa kuvantamista täydennetään nenänielun ja kallonpohjan MRI:llä tai TT:llä. Keskushermosto- ja/tai hermokompressio-oireisille tehdään aivojen ja/tai selkärangan MRI.

Likvorin sytologisen tutkimuksen indikaatioita ovat keskushermosto-oireet, silmän sisäinen lymfooma, kallonpohjan, orbitan tai testiksen lymfooma, ja HIV-positiivisuus. Virtaussytometrinen immunofenotyyppitys auttaa lymfoomasolujen tunnistamisessa. Huom! sytologia -/virtaussytometria + löydöksen kliininen merkitys on epäselvä, eikä löydöstä tule tulkita lymfooman keskushermostoaffiksi.

Levinneisyys selvittelyn perusteella määritetään levinneisyysaste ja IPI (International prognostic index).

Levinneisyyden Ann Arbor / Cotswolds –luokitus ja Musshoffin luokitus

Luokittelussa lymfaattista kudosta ovat imusolmukkeet, perna, thymus, Waldeyerin rengas ja Peyerin imukudos suolessa.

Aste I:

Lymfooma yhdellä imusolmukealueella tai yhdessä lymfaattisessa elimessä.

Aste II:

Lymfooma kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Affisioituneiden alueiden lukumäärä voidaan osoittaa alaindeksillä, esim II₃.

Aste III:

Lymfooma imusolmukkeissa molemmin puolin palleaa. Levinneisyysaste III jaetaan kahteen alaryhmään. III₁ asteessa lymfoomaa todetaan vain ylävatsalla coeliaca-suonten alueella, pernan portissa, pernassa tai maksan portin alueella. Muualla pallean alapuolella (mm. para-aortaalisissa, parakavaalisissa, iliakaalisissa tai mesenteriaalisissa imusolmukkeissa) oleva tauti luokitellaan III₂:ksi.

Aste IV:

Lymfooma disseminoituneena yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa muuten kuin E-leesiona. Lisäksi lymfooma voi olla imusolmukkeissa. Rajanveto E-lesion ja stage IV:n välillä on joskus ongelmallista. Suoraa kasvua imusolmukkeesta ympäristön ekstralymfaattiseen kudokseen (esim. lihas, iho, luu) pidetään E-leesiona. Maksassa tai luuytimessä todettu lymfooma muuttaa levinneisyysluokan aina IV:ksi.

Lisämääreet:

A: Ei yleisoireita

B: Yleisoireet, joiksi luetaan selittämätön yli 38°C kuume, merkittävä yöhikoilu tai yli 10 % painon lasku 6 kuukauden kuluessa. Lyhytaikainen infektiin liittyvä kuume ei ole B-oire.

X: Suuri tuumori, imusolmukemassan suurin läpimitta yli 10 cm tai mediastinumien leveneminen yli 1/3 thoraxin läpimitasta mitattuna pystyasennossa otetusta kuvasta 5.-6. rintanikaman korkeudelta.

E: Yksittäisen ekstralymfaattisen elimen infiltraatio imusolmukeaffisioon vieressä.

Ruoansulatuskanavan lymfoomien levinneisyyttä kuvattaessa käytetään usein Musshoffin ym. kuvaamaa ja Laganon asiantuntijaryhmän 1993 esittämää luokittelua vähäisin variaatioin:

Levinneisyys

- I Ruoansulatuskanava
- II Abdominaalialue
- II₁ Paragastrinen tai paraintestinaalinen
- II₂ Mesenteriaalinen, para-aortaalinen tai parainguinaalinen
- II E Infiltraatio serosan läpi ympäröiviin kudoksiin
- IV Disseminoitunut

Ennustetekijät

IPI-luokittelu

DLBCL:n ennuste riippuu monista kliinisistä ja solubiologisista tekijöistä sekä annetusta hoidosta. Vaikka uusia ennustetekijöitä on löytynyt ja uusia luokitteluita on esitetty, niiden validointia riittävän laajoissa aineistoissa ei ole toistaiseksi tehty ja käytännön hoitoratkaisut tehdään edelleen perinteisen IPI-luokituksen mukaan [3, 4].

IPI-luokituksen riskitekijät: Stage III-IV, LD koholla, ikä \geq 61v, WHO \geq 2, ekstranodaaliset elimet $>$ 1

Riskiluokat	Pisteet	3-v elossaolo-osuus
Pieni	0-1	91 (89–94)
Kohtalaisen pieni	2	81 (73–86)
Keskikorkea	3	65 (58–73)
Korkea	4-5	59 (49–69)

R-IPI laskuri: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_64/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-r-ipi

Alle tai yli 60-vuotiaille voidaan käyttää myös ikävakiotua indeksia

aaIPI-luokituksen riskitekijät: Stage III-IV, LD koholla, WHO \geq 2

aaIPI 0	Pisteet	3-v elossaolo-osuus
Pieni	0	98 (96–100)
Kohtalaisen pieni	1	92 (87–95)
Keskikorkea	2	75 (66–82)
Korkea	3	

NCCN IPI [5] laskuri: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_311/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-nccn-ipi

Muita ennustetekijöitä

Kasvaimen suuri koon (yli 10 cm) on ennustetta huonontava tekijä [6]

Kookkaan tuumorin alueelle annettu sädehoito kuitenkin parantaa hoitotuloksia ja hävittää kasvaimen koon ennusteellisen merkityksen [7].

FDG-PET-TT:llä todennettu hoitojen jälkeinen metabolinen vaste toimii ennustetekijänä [8]. Myös PET-positiivisuus kahden hoidon jälkeen ennakoii korkeaa uusiutumiseriskiä, mutta PET-positiivisten ryhmässä väärin positiivisten löydösten mahdollisuus on huomattava ja vaatii histologisen varmistuksen [8-10]. Ryhmien ennusteelliset erot tarkentuvat, jos visuaalisen määrittelyn lisäksi mitataan aktiivisuuden (SUV, standardized uptake value) prosentuaalista muutosta lähtötilanteesta (Δ SUVmax) [10]. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole vertailevaa tutkimusnäyttöä, että hoidon muuttamisella tässä vaiheessa olisi ennusteellista vaikutusta, eikä PET-kuvausta hoitojen aikana suositella tehtäväksi kliinisten tutkimusten ulkopuolella.

Lukuisat laboratorioparametrit sekä lymfoomasolun erilaistumiseen, solusykliin tai apoptoosiin liittyvät tekijät vaikuttavat ennusteeseen ja tulevat eri hoidoissa ja eri tutkimuksissa esiin vaihtelevasti. Tämä osoittaa, että kuhunkin IPI-ryhmään kuuluu erilaisia ja eri ennusteisia tauteja. High grade lymfoomat, joissa on sekä *BCL2* että *MYC* uudelleenjärjestymä ("double hit") ja/tai näiden proteiinien yliekspressio ovat erityisen huonoennusteisia [11-13]. Vakiintunutta hoitovalintoja ohjaavaa järjestelmää näistä mittareista ei toistaiseksi ole kehittynyt.

Hoidot

Yleistä

Primaarihoidon tavoite on ensisijaisesti kuratiivinen. Hoidon pohjana on immunokemoterapia (rituksimabi (R) ja antrasykliinipitoinen solunsalpaajahoido). Antrasykliinien käytön edellytyksenä on riittävä sydämen vasemman kammion pumppuvoima. Jos vasemman kammion ejektiofraktio on alle 50%, on tarkkaan harkittava, voiko antrasykliinejä käyttää.

Fertiliteetti-ikäisillä arvioidaan infertiliteetin riski. Miespotilaille suositellaan ennen hoitoa siemennesteen talteenottoa ja naispotilaille fertilitettineuvontaa ja tapauskohtaisesti munasolujen tai alkion pakastusta.

Hyväennusteisen (IPI 0-1) DLBCL:n primaari hoito

<60-65 v.

Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21 x 6 [14].

>60-65 v.

Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21 x 6-8 [15]. Jos on hoidon sieto-ongelmia, paikallisissa stage I-II taudeissa suosituksena on R-CHOP21x3 ja affisioalueen sädehoito [16].

Osalle iäkkäistä potilaista tavanomainen R-CHOP-hoito soveltuu huonosti. Yli 80-vuotiaiden potilaiden on todettu hyötyvän R-mini-CHOP-hoidosta [17].

Huonoennusteisen (IPI 2-5) DLBCL:n primaari hoito

<65v.

Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOEP14x6 ja keskushermostoprofylaksia [18]. Varhaisella keskushermostoprofylaksialla (esim CHIC protokollan mukaan) saavutetaan merkittävä lisäteho [19]. Intensiivisemmällä hoidolla ei saavuteta lisätehoa [20].

>65v.

Ensisijainen lääkehoitosuositus on R-CHOP21x8 [15]. Hoidon annostelulla kahden viikon välein kolmen viikon sijaan ei saavuteta lisätehoa [21, 22].

Primaarihoidolle refraktaarissa tilanteessa suositellaan platinapohjaista immunokemoterapiaa (esim. R-ICE, R-DHAP tai R-GDP), ja jos saadaan CR/PR, siirtokuntoisille (<65-70 vuotiaille) autologisella siirteellä tuettua intensiivihoidoa [23, 24]

Sädehoito

Sädehoitoa suositellaan lääkehoidon jälkeen, jos diagnoosivaiheessa on todettu bulk-tuumori tai yksittäinen primaari luun tai epiduraalitalan affiisio [7, 25, 26], tai jos systeemihoidon jälkeen todetaan PET+ jäännöstuumori koosta riippumatta tai kookas (> 3 cm) PET negatiivinen jäännöstuumori.

Kiveslymfoomassa sädehoidetaan tai poistetaan jäljellä oleva kives.

Jos potilas ei siedä pitkää solusalpaajahoitoa, voidaan paikallisessa taudissa harkita kolmen R-CHOP-hoidon jälkeen affisioalueen sädehoitoa [16].

Kuraatioon pyritäessä ilman edeltävää kemoterapiaa hoitoannos on 36-40 Gy 1.8-2.0 Gy:n annoksina, palliaatioissa 30 Gy 2-3 Gy:n annoksina. Bulk-tuumorissa kohdevolyyminä on kemoterapian jälkeinen PET+ jäännöstuumori [27], annos 40 Gy, 2-3 cm marginaalein.

Sädehoidon indikaatiot ja toteutus kuvataan tarkemmin erillisessä lymfoomien sädehoitosuosituksessa.

Keskushermostoprofylaksia

CNS relapsin riski on keskimäärin 5% luokkaa, IPI 0-2 ryhmässä 1% ja IPI 3-5 taudissa 12%. Korkean IPI:n lisäksi CNS relapsin riski on erityisen suuri potilailla, joilla on *BCL2* ja *MYC* uudelleenjärjestymät (Double hit lymfoomat), kives-, lisämunuais- tai munuaisaffiisio [28, 29]. Randomisoituun tutkimukseen perustuva suora näyttö profylaksian tehosta puuttuu. CNS-profylaksiaa kuitenkin suositellaan edellä mainituille potilasryhmille. Profylaksiana tulisi olla korkea-annos metotreksaatti 3 g/m² 3 tunnin infuusiona kalsiumfolinaattisuojaossa vähintään kaksi kertaa. Jos metotreksaattihoitoa ei voida toksisuuden vuoksi toteuttaa, suositellaan korkea-annos sytarabiinia 2-3g/m² neljästi 12 tunnin välein muiden systeemihoidojen päätteeksi vähintään kaksi kertaa.

High grade lymfooma, jossa *BCL2* ja *MYC* uudelleenjärjestymät (double hit (DH) lymfoomat)

Eri hoitojen paremmuudesta ei ole näyttöä. R-CHOP ei ole riittävän tehokas hoito. Hoidetaan kuten stage II-IV, korkean uusimisriskin ryhmä tai Burkitt lymfooma.

Primaari mediastinaalinen B-solulymfooma

R-CHOP21x6 tai R-CHO(E)P14x6 ja sädehoito tai DA-EPOCH-Rx6 ilman sädehoitoa, jos PET on lääkehoidon jälkeen neg [30].

HIV+ aggressiiviset lymfoomat

Hoidetaan kuten HIV neg lymfoomat

Burkitt lymfooma

GMALL-B-ALL/NHL-, CODOX-M- tai DA-EPOCH-R tyyppinen hoito [31-33]

Relapsin lääkehoito

Ennen hoidon aloitusta pyritään varmistamaan diagnoosi histologisesti. Kuratiivistavoitteisessa hoidossa levinneisyys- ja vastearviotutkimukset tehdään kuten primäärivaiheessa.

Second-line aalPI on relapsissa tärkeä ennustetekijä. Ensisijainen lääkehoitosuositus relapsin hoidossa on platinapohjainen immunokemoterapia. Eri kemoterapioilla ei ole tehoeroa [23, 24]. Nuoremmilla suositellaan (< 65 v) R-DHAP, R-ICE tai R-GDP hoitoa, ja iäkkäämmillä esim. R-GEMOX, R-GDP tai R-MINE.

Kahden syklin jälkeen tehdään vaste-arvio TT, ja jos CR/PR, harkitaan kantasolumobilisaatiosta, jossa voi käyttää joko relapsin hoitoon käytettyä kemoterapiayhdistelmää tai syklofosfamidia 4 g/m².

Jos tähdätään kantasolusiirtoon, keskimäärin 4 induktiohoitoa riittää ennen intensiivihoidoa. Jos ei kantasolusiirto-optiota, suositellaan 6(-8) sykliä ja paikallisissa taudeissa affisioalueiden sädehoitoa.

Vastearvio

Vastearvio tehdään TT tutkimuksella hoidon puolivälissä ja FDG-PET-TT:llä lääkehoitajakson lopussa. TT:llä määritettynä hoitovaste on täydellinen, kun imusolmuke on < 1,5 cm. Jos affisoitunut imusolmuke on ollut 1.1-1.5 cm, CR < 1 cm [34]. Vastearvio FDG-PET-TT:n tulokinnassa käytetään Deauvillen 5-pisteen luokitusta [35]. Jos pisteitä on 4 tai 5, löydös viittaa aktiiviseen jäännöstautiin/relapsiin, jonka varmistamiseksi pyritään ottamaan histologinen näyte (vähintään PNB).

Seuranta

Potilaat, joilla taudin uusiutuessa on mahdollisuus paranemiseen tähtäävään hoitoon, kuuluvat aktiiviseurannan piiriin. Oireiden seuranta ja kliininen tutkimus ovat seurannan kulmakiviä. Rutiinikuvantamisen hyödyistä seurannassa ei ole näyttöä. Kontrollikäynnit toteutetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana 3-6 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 5 vuotta.

Rintakehän sädehoidon jälkeinen rintasyövän seulonta vähentää kuolleisuutta rintasyöpään [36, 37]. Rintakehän sädehoidon <30 vuotiaana saaneille suositellaan mammografiaa ja rintojen MRI-tutkimusta kahden vuoden välein alkaen 8 vuotta sädehoidon päättymisestä Vastaavasti kaulan alueen sädehoidon jälkeen suosituksena on TSH määrittäminen vuosittain. Syöpäspesifisen seurannan päättyessä laaditaan perusterveydenhuoltoon ohjeistus pitkäaikaishaittojen mahdollisuudesta ja seurantarapeusta. Osassa YO-sairaaloista toimii lisäksi nuorena syövän sairastaneiden jälkiseurantaan erikoistunut poliklinikka, jonne voi ohjata spesifiseurannan päättyttyä <25 vuotiaana lymfooman sairastaneita.

Viitteet

1. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275-282.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
3. IPI-Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
4. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373-2380.
5. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123: 837-842.
6. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 435-444.
7. Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1112-1118.
8. Pregno P, Chiappella A, Bello M et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012; 119: 2066-2073.
9. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1896-1903.
10. Safar V, Dupuis J, Itti E et al. Interim [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab. *J Clin Oncol* 2012; 30: 184-190.
11. Barrans S, Crouch S, Smith A et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3360-3365.
12. Green TM, Nielsen O, de Stricker K et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 612-619.
13. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3452-3459.
14. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A 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 Oncol* 2006; 7: 379-391.
15. Coiffier B, Lepage E, Briere J 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.
 16. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR 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.
 17. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 460-468.
 18. Holte H, Leppä S, Bjorkholm M et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 2013; 24: 1385-1392.
 19. Leppä S, Joergensen J, Tierens A et al. Dose-Dense Chemoimmunotherapy Including Early CNS Prophylaxis for High-Risk DLBCL. –Final Analysis from a Nordic Phase II Study (the CHIC trial). *Blood* 2016; 128: #1854.
 20. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13: 1250-1259.
 21. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817-1826.
 22. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 525-533.
 23. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4184-4190.
 24. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3490-3496.
 25. Aviles A, Fernandezb R, Perez F et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improves outcome. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1385-1389.
 26. Aviles A, Neri N, Delgado S et al. Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: the role of radiotherapy. *Med Oncol* 2005; 22: 383-387.
 27. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 7506) 2017; 35: #7506.
 28. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1258-1266.
 29. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3150-3156.
 30. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1408-1416.
 31. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 1859-1864.

32. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 1915-1925.
33. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; 124: 3870-3879.
34. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
35. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-3068.
36. Hodgson DC, Cotton C, Crystal P, Nathan PC. Impact of Early Breast Cancer Screening on Mortality Among Young Survivors of Childhood Hodgkin's Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
37. Ng AK, Garber JE, Diller LR et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2282-2288.