



Diagnostik og behandling af Post-transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

01. januar 2019 (DLG)

Administrativ godkendelse

9. september 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 01. januar 2022

INDEKSERING

Lymfom, transplantation, immunsuppression

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse.....	1
Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Patologi	3
Udredning.....	3
Behandling: Reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS)	3
Behandling: CD20+ PTLD	4
Behandling: Hodgkin-PTLD	4
Behandling: Burkitt-PTLD	4
Behandling: NK/T-PTLD	5
Behandling: Øvrige lymfoproliferationer – plasmacelle PTLD, MALT PTLD	5
Behandling: Primær CNS affektion.....	5
Behandling: Relaps/primær refraktær sygdom	5
Responseevaluering.....	6
Monitorering efter afsluttet behandling	6
2. Introduktion	7
3. Grundlag	9
Patologi	9
Udredning.....	10
Behandling: Reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS)	12
Behandling: CD20+ PTLD	13
Behandling: Hodgkin-PTLD	16
Behandling: Burkitt-PTLD	17
Behandling: NK/T-PTLD	18
Behandling: Øvrige lymfoproliferationer – plasmacelle PTLD, MALT PTLD	19
Behandling: Primær CNS affektion.....	21
Behandling: Relaps/primær refraktær sygdom	22
Responseevaluering.....	23
Monitorering efter afsluttet behandling	24
4. Referencer	26
5. Metode	31

Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patologi

1. Det anbefales at diagnostik foretages på en hel lymfeknude/kirurgisk biopsi, da PTLD udgøres af et spektrum af lymfoide neoplasier med flere differentialdiagnostiske muligheder (D).
2. Neoplasien bør klassificeres jf. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (D).

Udredning

3. Det anbefales at der både udføres udredning af PTLD sygdommen, og gøres status for graftfunktionen. PTLD bør stadieinddeles jf. sporadisk forekommende lymfomer ved brug af PET-CT (I). IPI er bedste prognostiske index (IV).

Behandling: Reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS)

4. Reduktion af den immunsupprimerende behandling er hjørnestenen i behandling af PTLD. Omfanget og effektueringen heraf bør ske i tæt samarbejde med den transplanterende afdeling (IV).

Lunge

5. For de lungetransplanterede med PTLD anbefales generelt seponering af antimetabolit (azathioprin eller mycophenolat mofetil). I forbindelse med anden behandling, som f.eks kemoterapi, reduktion af calcineurininhibitor (CNI) til målområde ca. 50 % lavere end vanligt. Samtidig øges prednisolondosis ofte en smule fra de normale 5 mg (eksempelvis til 15 mg). Denne behandlingsplan fortsætter til minimum 4 uger efter afsluttet kemoterapi. Herefter kan dosisøgning på ny overvejes (IV).
6. I starten monitoreres calcineurininhibitor (CNI) (tacrolimus/ciclosporin) ved blodprøver ugentligt indtil målområdet nås (p-ciclosporin eller p-tacrolimus). Morgenblodprøve før medicin (IV).

Behandling: CD20+ PTLD

7. Det anbefales at alle CD20+ PTLD patienter, der ikke opnår CR på reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), behandles med rituximab monoterapi (375 mg/m²) dag 1, 8, 15 og 22 (III). Ved progression under rituximab monoterapi eller behandlingsrespons < CR anbefales at tillægge CHOP kemoterapi op til i alt 4 gange med 3 ugers interval 4 uger efter afsluttet rituximab behandling. For patienter i CR efter 4 ugentlige rituximab behandlinger fortsættes med yderligere 4 rituximab monoterapi med 3 ugers interval (III).
8. Det anbefales at understøtte CHOP behandlingen med GCSF, enten pegfilgrastim 6 mg subkutant dag 4 eller filgrastim 300 µg subkutant dagligt fra dag 3 til regeneration (III).
9. For EBV+ PTLD anbefales tillæg af antiviral behandling med T. valaciclovir 1g x 3 dagligt (NB! Dosis justeres afhængigt af nyrefunktion) (V).
10. For patienter med lille tumorbyrde af non-destruktiv type, eller hvor man er i tvivl om hvorvidt der udelukkende er tale om EBV sygdom kan man starte med en enkelt rituximab behandling og herefter monitorere EBV PCR-baseret i blod (V).

Behandling: Hodgkin-PTLD

11. Det anbefales at patienter med Hodgkin-PTLD, udover reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), behandles med kemoterapi i form af ABVD iht. guidelines for klassisk Mb. Hodgkin (www.lymphoma.dk) baseret på en ofte aggressiv klinisk præsentation (IV).
12. Værdien af tillæg af Rituximab ved CD20 pos. Hodgkin-PTLD er uafklaret, men kan overvejes, særligt ved samtidig EBV-viræmi (V).

Behandling: Burkitt-PTLD

13. Det anbefales at alle patienter med Burkitt-PTLD, udover reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), behandles med rituximab monoterapi (375 mg/m²) dag 1, 8, 15 og 22 efterfulgt af CHOP kemoterapi i alt 4 gange med 3 ugers interval tillagt rituximab (IV).
14. Det anbefales ikke at afvente effekt af reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS) inden behandlingen påbegyndes, ligesom det ikke anbefales at

undlade CHOP såfremt der er opnået remission på rituximab behandlingen alene (IV).

Behandling: NK/T-PTLD

15. Det anbefales at patienter med NK/T-celle PTLD behandles på samme vis som NK/T-celle lymfomer uden PTLD (IV).

Behandling: Øvrige lymfoproliferationer – plasmacelle PTLD, MALT PTLD

16. Plasmacelle deriveret PTLD anbefales behandlet som B-celle PTLD, herunder med reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), lokalbehandling (kirurgisk resektion/stråleterapi) og systemisk kemoterapi (IV).
17. Plasmacelle sygdom der præsenterer sig som myelomatose bør behandles jf. almindelige retningslinier for myelomatose, inkl. HDT forløb (www.myeloma.dk). Tumor udtrykker ikke CD20 og værdien af rituximabbehandling er derfor tvivlsom og anbefales ikke (IV).
18. EBV-positivt MALT PTLD anbefales behandlet, udover reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), som andre MALT lymfomer, herunder med *Helicobacter Pylori* eradikation ved MALTOM og R-kemo ved dissemineret sygdom (V).

Behandling: Primær CNS affektion

19. Det anbefales at patienter med CNS affektion behandles med reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS) og kemoterapi med penetrans til CNS. Der foreligger størst erfaringsgrundlag med hdMTX, doseret som ved sporadisk forekommende CNS lymfom og under hensyntagen til nyrefunktion (IV). Der foreligger ingen data om effekten af antivirale midler.

Behandling: Relaps/primær refraktær sygdom

20. Patienter med relaps/refraktær PTLD skal vurderes og behandles individuelt med udgangspunkt i subtype af PTLD, tidl. behandling og komorbiditet, (da der ikke kan gives generelle anbefalinger) (IV).

21. Ved tidligere behandling med Rituximab monoterapi kan overvejes R-Kemoterapi, jf. anbefaling 7 (IV).
22. Er patienten ikke kandidat til kemoterapi kan Radio-Immunterapi overvejes (IV).
23. Ved tidl. immun-kemoterapi kan behandling efter vanlig standard for den givne sygdom overvejes, og ASCT kan være en mulighed (IV).
24. Trods hyppig ekspression af CD30 ved PTLD har brentuximab vedotin i en særdeles begrænset patient-population ikke vist overbevisende effekt, men kan være en mulighed, specielt ved CD30 eksprimerende lymfomer (IV).
25. PD-L1/PD-1 kan være et target for behandling, men der foreligger ingen publicerede data.

Responseevaluering

26. Det anbefales at alle patienter med PTLD evalueres med PET/CT efter endt behandling. Evalueringen bør foregå 4-8 uger efter sidste behandlingsinfusion (IV).

Monitorering efter afsluttet behandling

27. Det anbefales at patienter som har opnået remission på PTLD behandlingen følges med kontroller 3-4 x årligt de første 2 år, herefter hver 6. måned i 1 år (V).
28. For patienter som har opnået CR anbefales CT scanning 6, 12 og 24 mdr efter afsluttet behandling (V).
29. Der findes ingen publikationer som kan belyse hvorledes patienter med PTLD skal monitoreres, hvorfor patienter med PTLD anbefales monitoreret som foreskrevet i retningslinjerne for DLBCL (V).

Lunge

30. Grafftfunktionen monitoreres som vanligt med lungefunktionsmåling. Hyppighed afhænger af symptomer (åndenød), hvor påvirket graften er og hvor lang tid efter transplantationen patienten er. Vanligvis går patienten til kontrol hver-, hver anden-, eller hver tredje måned. Vanligvis kan patienterne ikke tilbydes re-transplantation efter PTLD. Normalt er det en absolut kontraindikation for transplantation med malignitet og < 5 års recidivfrihed i anamnesen, men følger efter kemoterapi kan også være medvirkende (V).

2. Introduktion

Dansk Lymfomgruppe ønsker med nærværende retningslinje at angive fælles landsdækkende kliniske retningslinier for diagnostik, behandling og monitorering af patienter med post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). Retningslinierne er baserede på den tilgængelige evidens, men ofte er der tale om beskeden dokumentation og retningslinierne får her karakter af anbefalinger. Evidensgraden for anbefalinger og herunder de studier der danner evidensgrundlaget, er anført jf. 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (OCEBM), så den enkelte selv kan vurdere styrken af rekommandationen (<https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

Formål

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

Patientgruppe

Retningslinjen er udelukkende gældende for PTLD efter solid organ transplantation (SOT), idet PTLD efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation ikke er sammenlignelig hermed. I Danmark diagnosticeres skønsmæssigt 5-10 patienter årligt med PTLD efter SOT.

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

Forkortelser	
18F-FDG	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose
95% CI	95% confidence interval
ABVD	adriamycin 25mg/m ² , bleomycin 10IU/m ² , vinblastine 6 mg/m ² , dacarbazin 375mg/m ²
CHOP	cyclophosphamide 750 mg/m ² IV day (d) 1, doxorubicin 50 mg/m ² IV d1, vincristine 1.4 mg/m ² (max. 2 mg) IV d1, and prednisone 50 mg/m ² PO d1-5
CNI	calcineurininhibitor
CNS	central nervous system
CR	complete response
CT	computed tomography
d	day
DLCBL	diffuse large B-cell lymphoma
EBV	Epstein-Barr virus
ECOG performance status	eastern Oncology Group performance status
EOT	end-of-treatment
ESRD	end-stage renal disease
GCSF	granulocyt colony stimulating factor
HDAC	high dose Ara-C

hdMTX	high dose methotrexate
IPI	international prognostic index
LDH	serum lactate dehydrogenase
M-PTLD	monomorf PTLD
NPV	negative predictive value
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PD	progressive disease
PET	positron-emission tomography
PFS	progression-free survival
PPV	positive predictive value
PTLD	posttransplant lymphoproliferative disorder
PR	partial response
R-CE	rituximab 375 mg/m ² IV d1, carboplatin AUC4 d1, etoposide 120mg/m ² d1-3, every 21 days
R-CHOP-21	rituximab 375 mg/m ² IV day (d) 1, cyclophosphamide 750 mg/m ² IV d1, doxorubicin 50 mg/m ² IV d1, vincristine 1.4 mg/m ² (max. 2 mg) IV d1, and prednisone 50 mg/m ² PO d1-5, every 21 days
RIS	reduction af immunosuppression
RSST	risk-stratified sequential treatment
RT	radioterapi
SD	stable disease
SOT	solid organ transplantation
ST	sequential treatment
TRM	treatment related mortality
TTP	time to progression
VGPR	very good partial remission
WBRT	whole brain irradiation

3. Grundlag

Patologi

1. **Det anbefales at diagnostik foretages på en hel lymfeknude/kirurgisk biopsi, da PTLD udgøres af et spektrum af lymfoide neoplasier med flere differentialdiagnostiske muligheder (D).**
2. **Neoplasien bør klassificeres jf. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (D).**

Litteratur

Guld standard for vævsdiagnostik er den til hver tid nyeste udgave af WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (1). Der foreligger mere end 300 studier om PTLD med kliniko-patologisk korrelation i perioden 2010 til 2018. Mange af studierne inkluderer relativt små patientgrupper, men samlet set anses evidens niveauet for tilstrækkeligt.

Evidensgennemgang

PTLD omfatter et spektrum af lymfoide eller plasmacytoide proliferationer, og mange PTLD-tilfælde er associeret med EBV-infektion. PTLD underinddeles i 4 kategorier: 1) Non-destruktiv PTLD, 2) Polymorf PTLD, 3) Monomorf PTLD og 4) Klassisk Hodgkin lymfom PTLD(1). Diagnostik af særligt non-destruktiv- og polymorf PTLD vanskeliggøres ofte af mangelfulde kliniske oplysninger og desuden af, at der ikke er faste kriterier for andelen af store transformede celler og/eller andelen af EBV-positive celler. Dette medfører store udfordringer med at skelne ikke-transplantationsrelaterede reaktive tilstande fra non-destruktiv/polymorf PTLD og desuden mellem polymorf- og monomorf PTLD. I tilfælde hvor den lymfoide proliferation opstår i det transplanterede organ vanskeliggøres vurderingen yderligere ifht. differentialdiagnostiske overvejelser om rejektion(2).

Non-destruktiv PTLD: Defineres som en lymfoid proliferation, hvor den overordnede arkitektur af vævet er bevaret. Forandringerne er polyklonale eller med meget små monoklonale B-celle populationer. Non-destruktiv PTLD underinddeles yderligere i: Infektøs mononukleose, plasmacytoid hyperplasi og florid follikulær hyperplasi.

Histologi: For alle undertyper gælder det at den overordnede arkitektur er bevaret. Infektøs mononukleose er karakteriseret ved en blanding af små lymfocytter, plasmaceller og immunoblaster. Plasmacytoid hyperplasi er karakteriseret ved proliferation af overvejende små lymfocytter og plasmaceller, mens florid follikulær hyperplasi er karakteriseret ved prominent forekomst af follikler med store kimcentre.

For plasmacytoid hyperplasi og florid follikulær hyperplasi kræves det, at der er tumordannelse og/eller udtalt EBV positivitet, da det histologiske billede er uspecifikt(3,4).

Polymorf PTLD (P-PTLD): Er en lymfoid proliferation, som destruerer den overordnede arkitektur af en lymfeknude *eller* danner destruktive ekstranodale tumormasser, men hvor kriterierne for lymfom ikke er

opfyldt. Det er typisk små monoklonale B-celle populationer og en andel har gennemgået somatisk hypermutation og udtrykker Bcl-6.

Histologi: Der ses destruktion af den overordnede arkitektur med infiltration af en blanding af immunoblaster, plasmaceller og små- og mellemstore lymfocytter, oftest med overvægt af T-celler. Der kan være områder med nekrose og spredt forekomst af store atypiske celler, som kan ligne Reed-Sternberg celler. Typisk ses mange CD30 positive celler(5).

Monomorf PTLD (M-PTLD): Opfylder de diagnostiske kriterier for B-celle- eller T/NK-celle lymfom, og skal yderligere kategoriseres efter det lymfom det ligner. Der er monoklonalt rearrangement af immunoglobulinerne (B-celleneoplasi) eller T-cellereceptoren (T-celleneoplasi)(6).

Histologi: Der ses ofte, men ikke altid en monoton proliferation af én celletype. I tilfælde med et mere blandet infiltrat af celler kan afgrænsningen mod P-PTLD være vanskelig, dog vil der oftest være overvægt og samlede strøg af transformerede celler. Morfologi og immunfænotype i øvrigt afhænger af lymfom undertypen.

Monomorf B-celle PTLD manifesterer sig hyppigst som diffust storcellet B-celle lymfom, Burkitt lymfom eller plasmacelleneoplasme. Indolente små B-celle lymfomer hos transplantations patienter klassificeres ikke som PTLD, med undtagelse af EBV-positive extranodale marginalzone lymfomer(7).

Monomorf T/NK-celle PTLD inkluderer alle typer af T/NK neoplasmer hos tidligere transplanterede patienter. Hyppigst forekommende er perifert T-celle lymfom, NOS og hepatosplenisk T-celle lymfom.

Klassisk Hodgkin lymfom PTLD: Opfylder de diagnostiske kriterier for klassisk Hodgkin lymfom, og er næsten altid EBV positiv.

Histologi: Der er destruktion af den overordnede arkitektur med et blandet infiltrat af små lymfocytter, plasmaceller, eosinofile granulocytter og heriblandt Hodgkin/Reed Sternberg celler med karakteristisk immunfænotype (CD30+, CD15+, Pax5+ (svag), CD20-, CD45-).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Korrekt diagnosticering er grundlaget for korrekt behandling, og det er derfor essentielt at sikre tilstrækkelig bioptisk materiale til de nødvendige undersøgelser.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Udredning

- 3. Det anbefales at der både udføres udredning af PTLD sygdommen, og gøres status for graftfunktionen. PTLD bør stadiet inddeles jf. sporadisk forekommende lymfomer ved brug af PET-CT (I). IPI er bedste prognostiske index (IV).**

Litteratur

Der foreligger ikke litteratur omhandlende udredningsstrategi for PTLD. For prognostisering foreligger 8 studier, heraf 2 kliniske fase-2 studier, og for billeddiagnostik formodes evaluering jf. sporadisk forekommende lymfomer at være relevant og tilstrækkelig(8,9). Foreslåede prognostiske faktorer fra flere (retrospektive) studier er: Alder på diagnosetidspunktet, Performance Status (PS), extra-nodal involvering, albumin under normalområdet og IPI(10–13). Desuden er foreslået: EBV positiv recipient (både serologisk og PCR-baserede målinger), allograft type, knoglemarvsinvolvering ved sygdomsdebut, undertype af PTLD, køn, anamnese med flere akutte rejektionsepisoder og slutteligt bedste respons på primærbehandlingen (10,12–15).

Et større fransk registerbaseret studie (N=230) har rapporteret et PTLD specifikt prognostisk indeks for nyretransplanterede inkluderende alder, creatinin niveau, LDH, PTLD lokalisation og histologi(16). Anvendelse heraf gav ikke bedre prognostisering end den klassiske IPI som anvendes ved DLBCL(17), og er anvendt i flere PTLD kohorter inklusive det prospektive PTLD-1/3 studie. Udover IPI har PTLD-1/3 studiet i den multivariable analyse vist at transplantationer i brystkassen, alder, PS og respons på rituximab var betydende, men der var ingen bedret prognostisering ved anvendelse af andre indices end IPI(18), der anbefales anvendt ved monomorf PTLD. For de øvrige PTLD undertyper foreligger der ingen evidens.

Evidensgennemgang

Der optages **anamnese**, hvor der lægges vægt på:

1. Status for patientens grundsygdom, graft-status og immunsupprimerende behandling.
2. Oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, symptomer på ekstranodal involvering herunder særligt symptomer på CNS involvering samt B-symptomer (vægttab, nattesved og feber).
3. Co-morbiditet
4. Performancestatus (ECOG)

Biopsi: Det anbefales at hele lymfeknuden/tumor ekscideres og fremsendes ufikseret. Herved sikres tilstrækkeligt materiale til de talrige immunfænotypiske undersøgelser der skal foretages, og at processens arkitektur, som er afgørende for diagnosen kan vurderes. At vævet fremsendes ufikseret sikrer muligheden for at udføre klonalitetundersøgelser. Nålebiopsimateriale er sjældent tilstrækkeligt til diagnostik. Finnålsaspirat er uegnet til vurdering af PTLD. Ved mistanke om CNS affektion bør der foretages kirurgisk biopsi.

Knoglemarvsundersøgelse incl. flowcytometri kan ved M-PTLD ligeledes være indiceret, hvis knoglemarvsinvolvering mistænkes. For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik (www.lymphoma.dk).

Klinisk-kemisk undersøgelser: På diagnosetidspunktet tages følgende blodprøver (LYFO blodprøver markeret med *kursiv*):

Hæmatokrit, MCV, MCHC, *Hb*, *leukocytter*, *differentialtælling*, *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, erytrocyttype (blodtype), HIV diagnostik, CMV-PCR, EBV-antistoffer, EBV-PCR, hepatitis B screening, hepatitis C screening, DAT test.

Urinundersøgelser: Glucose, protein (spoturin). Ved positiv M-komponent i serum suppleres med døgnurin mhp. kvantificering af u-M-komponent og u-protein.

Lumbalpunktur: Lumbalpunktur bør laves ved mistanke om CNS sygdom, eller ved involvering af CNS nære områder som for eks. ansigtsskelet, nasalt, paranasale sinus eller orbitalt. Der skal laves almindelig biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt sendes til cytologi, flowcytometri, D+R og EBV DNA ved PCR undersøgelse.

Organspecifikke undersøgelser: EKG. MUGA/ekkokardiografi laves ved mistanke om/kendskab til hjertesygdom, eller hvis der planlægges doxorubicin holdig behandling (f.eks. R-CHOP).

Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv: Yngre mænd skal tilbydes nedfrysning af sæd, og yngre kvinder kan tilbydes kryopræserving af ovarievæv hvis der planlægges kemoterapeutisk behandling og det skønnes relevant.

Billeddiagnostik: PET/CT af hals, thorax og abdomen er standard både mhp. sygdomslokalisering, stadie inddeling samt efterfølgende behandlingsrespons vurdering(8,9). Ved mistanke om involvering af CNS/columna bør MR anvendes. Røntgen af thorax bør tages hos alle.

Graffunktion: Vurdering af graffunktion ved almindelige undersøgelser for det pågældende organ i samarbejde med den transplanterende afdeling.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Den kliniske tilgang til udredning af PTLD bygger på tradition og data fra sporadisk forekommende lymfomsygdom, og således en forventning om at hvad der er tilstrækkeligt i denne patientkategori også vil være det hos PTLD patienter. En mulig behandlingsmæssig konsekvens af IPI score undersøges aktuelt i et prospektivt klinisk studie (PTLD-2)(ClinicalTrials.gov identifier: NCT02042391).

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Behandling: Reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS)

- 4. Reduktion af den immunsupprimerende behandling er hjørnестenen i behandling af PTLD. Omfanget og effektueringen heraf bør ske i tæt samarbejde med den transplanterende afdeling (IV).**

Lunge

5. For de lungetransplanterede med PTLD anbefales generelt seponering af antimetabolit (azathioprin eller mycophenolat mofetil). I forbindelse med anden behandling, som f.eks kemoterapi, reduktion af calcineurininhibitor (CNI) til målområde ca. 50 % lavere end vanligt. Samtidig øges prednisolondosis ofte en smule fra de normale 5 mg (eksempelvis til 15 mg). Denne behandlingsplan fortsætter til minimum 4 uger efter afsluttet kemoterapi. Herefter kan dosisøgning på ny overvejes (IV).
6. I starten monitoreres calcineurininhibitor (CNI) (tacrolimus/ciclosporin) ved blodprøver ugentligt indtil målområdet nås (p-ciclosporin eller p-tacrolimus). Morgenblodprøve før medicin (IV).

Litteratur (Lunge)

Der foreligger ikke mange studier specifikt for PTLD og lungetransplantation. Antallet af danske lungetransplanterede med PTLD er lavere end de internationale tal (omkring 1,5%)(19). Anbefalingerne omkring RIS er bygget på erfaring og konsensus, og understøttes bl.a. af 3 større studier (20–22).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Uddybes ved næste opdatering af retningslinjen.

Bemærkninger og overvejelser

Uddybes ved næste opdatering af retningslinjen.

Behandling: CD20+ PTLD

7. Det anbefales at alle CD20+ PTLD patienter, der ikke opnår CR på reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), behandles med rituximab monoterapi (375 mg/m²) dag 1, 8, 15 og 22 (III). Ved progression under rituximab monoterapi eller behandlingsrespons < CR anbefales at tillægge CHOP kemoterapi op til i alt 4 gange med 3 ugers interval 4 uger efter afsluttet rituximab behandling. For patienter i CR efter 4 ugentlige rituximab behandlinger fortsættes med yderligere 4 rituximab monoterapi med 3 ugers interval (III).
8. Det anbefales at understøtte CHOP behandlingen med GCSF, enten pegfilgrastim 6 mg subkutan dag 4 eller filgrastim 300 µg subkutan dagligt fra dag 3 til regeneration (III).

9. **For EBV+ PTLD anbefales tillæg af antiviral behandling med T. valaciclovir 1g x 3 dagligt (NB! Dosis justeres afhængigt af nyrefunktion) (V).**
10. **For patienter med lille tumorbyrde af non-destruktiv type, eller hvor man er i tvivl om hvorvidt der udelukkende er tale om EBV sygdom kan man starte med en enkelt rituximab behandling og herefter monitorere EBV PCR-baseret i blod (V).**

Litteratur

Der foreligger 4 prospektive fase II studier der evaluerer effekten af Rituximab monoterapi, 7 retrospektive studier der evaluerer CHOP-kemoterapi som førstelinie behandling, 1 prospektivt studie der evaluerer ACVBP som førstelinie behandling og 2 prospektive fase II studier der evaluerer kombinationen af rituximab monoterapi og CHOP kemoterapi.

Evidensgennemgang

Behandling af PTLD med monoklonalt B-celle antistof blev første gang rapporteret i 1991(23), hvor 12 PTLD patienter efter SOT blev behandlet med murint anti-CD21 eller anti-CD24. Siden kom flere kasuistiske meddelelser og endelig serier der retrospektivt rapporterede om effekt og tolerabilitet af anti-B-celle behandling, primært i form af rituximab(11,24,25)[2b].

Den gode tolerabilitet og de høje responsrater giver monoklonale B-celle antistoffer en fremtrædende plads i behandlingen af PTLD. Der foreligger aktuelt 4 uafhængige, prospektive fase II studier med rituximab monoterapi efter RIS og utilstrækkelig effekt heraf(26–29). Det tyske studie (17 patienter) viste en CR på 52% (9/17 patienter), yderligere 2 patienter opnåede PR og én havde progressiv sygdom efter en median follow-up tid på 24,2 måneder(26). Den mediane PFS efter opnået CR var 17,8 måneder. Det samtidige amerikanske studie inkluderede 11 patienter, og de opnåede en ORR på 64% heraf 6 patienter med CR efter en median follow-up tid på 10 måneder. Rituximab x 4 blev i dette studie gentaget hver 6.måned i op til 2 år. Den mediane overlevelse var 14 måneder og ved sidste follow-up var kun 4 patienter i live(27). Det franske studie inkluderede 43 patienter, og viste en ORR på 44,2% med 27,9% i CR(28). I det efterfølgende spanske studie (38 patienter) blev den initiale 4 x ugentlige rituximab suppleret med 4 yderligere behandlinger til patienter i PR, hvorved studiet opnåede en CR på 61% (34% efter første serie med 4 ugentlige rituximab). Efter 27 måneder follow-up var PFS 42%, 5/8 patienter uden respons på rituximab var døde og yderligere 5/17 med PR og derfor planlagt til supplerende rituximab progredierede i ventetiden herpå.

I en metaanalyse af det tyske og det franske studie(30) med henblik på langtidseffekten var den mediane PFS kun 6 måneder og efter 12 måneder var 57% (34/60) progredieret. 12% progredierede efter SD, PR eller CR. I dette, lidt større studie, var alder ved diagnosetidspunkt, performance status og tid fra transplantation uafhængige risikofaktorer for død. Stadie og EBV status var uden indflydelse.

På baggrund af den tilgængelige litteratur er monoterapi med rituximab efter utilstrækkelig effekt af RIS, således rationelt og effektivt. Flertallet af patienter, og specielt de der ikke opnår CR, oplever imidlertid progression og har således behov for yderligere, konsoliderende behandling. Det er bemærkelsesværdigt, at der ingen grad III/IV infektioner eller TRM var hos denne patientgruppe i forbindelse med rituximab behandling(26–29).

Behandling med kemoterapi er hos denne patientgruppe associeret med betydelig toxicitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Den ofte langvarige immunsuppressive behandling der ligger forud øger hæmatotoxiciteten og herved risikoen for infektioner, og desuden kræver graften ofte særlige hensyn, særligt, naturligvis, hvis der er tale om en life-sustaining graft.

Det største retrospektive studie omhandlende CHOP-21 inkluderede 26 patienter(31), og rapporterede en ORR på 65%, heraf 13 CR og 4 PR. Der var en TRM på 31% på trods af antibiotikaproylaks og ledsagende GCSF. Forud herfor findes 6 mindre også retrospektive studier vedrørende CHOP kemoterapi(32–37). Alle studier viser god effekt af kemoterapi, men en behandlingsrelateret mortalitet på 25-50%.

Fra 2006 foreligger et prospektivt, fransk studie med 24 patienter hvor RIS blev efterfulgt af dose-adjusted ACVBP (doxorubicin reduceret til 50 mg/m², cyclofosamid justeret efter nyrefunktion, vindesine, bleomycin, prednisolon)(38). Behandlingen var associeret med høje responsrater (ORR 73%, 67% CR), men på trods heraf var der en mortalitet på 42%, primært pga. progression. Den intensive behandling var ydermere associeret med grad III/IV infektioner hos 79% af patienterne. Den behandlingsrelaterede mortalitet var 12%.

Behandling med kemoterapi udgør således en mulighed for helbredelse, også efter rituximab monoterapi, men er associeret med en betydelig behandlingsrelateret mortalitet og morbiditet.

Efterfølgende er rituximab monoterapi (375 mg/m²) efterfulgt af kemoterapi (CHOP), såkaldt sequential therapy (ST), afprøvet i et større (70 patienter), fase II studie (PTLD-1 studiet)(39)[1b]. Behandlingen bestod af Rituximab dag 1, 8, 15 og 22 efterfulgt af 4 x CHOP-21 med start 4 uger efter sidste rituximab. Behandlingen resulterede i en ORR på 90% og 67% CR. Behandlingen blev ledsaget af GCSF og TRM var 13%. Profylaktisk behandling med 960 mg co-trimoxazol x 3 ugl. var anbefalet. Den mediane overlevelse efter mediant 5,1 års follow-up var 6,6 år, og således langt bedre end resultaterne i rituximab monoterapi studierne.

PTLD-1 studiet viste desuden at respons på rituximab og IPI havde prognostisk betydning, hvilket medførte et amendment (PTLD-1/3), således at alle patienter herefter responsevalueredes efter 4 ugentlige rituximab infusioner, og patienter med opnået CR fortsatte med yderligere 4 rituximab behandlinger i monoterapi (375 mg/m² hver 3. uge) og patienter med <CR blev allokeret til R-CHOP-21 (risk stratified sequential therapy (RSST)) (40,41). PTLD-1/3 inkluderede 152 patienter og er således det største prospektive studie. Behandlingen resulterede i en ORR på 88%, median OS på 6,6 år (identisk med PTLD-1), færre grad III/IV infektioner og lavere TRM (8%).

Lav-risiko gruppen der udelukkende modtog behandling med rituximab havde en 3-års OS på 91% vs 86% i PTLD-1, og 3-års TTP estimeret på 89% vs 69% i PTLD-1, hvilket var sammenligneligt. RSST er aktuelt standard-of-care hos voksne CD20+ PTLD patienter.

Patientværdier og –præferencer

Der foreligger ingen studier der undersøger hvilken behandlingstype PTLD patienter foretrækker.

Rationale

På baggrund af den tilgængelige litteratur er monoterapi med rituximab efter utilstrækkelig effekt af RIS, således rationelt og effektivt. Flertallet af patienter, og specielt de der ikke opnår CR, oplever imidlertid progression og har således behov for yderligere, konsoliderende behandling. Det er bemærkelsesværdigt, at

der ingen grad III/IV infektioner eller TRM var hos denne patientgruppe i forbindelse med rituximab behandling (26–29).

Behandling med kemoterapi er hos denne patientgruppe associeret med betydelig toxicitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Den ofte langvarige immunsuppressive behandling der ligger forud øger hæmatotoxiciteten og herved risikoen for infektioner, og desuden kræver graften ofte særlige hensyn, særligt, naturligvis, hvis der er tale om en life-sustaining graft. Behandling med kemoterapi udgør imidlertid en mulighed for helbredelse, også efter rituximab monoterapi, men er associeret med en betydelig behandlingsrelateret mortalitet og morbiditet.

ST og efterfølgende RSST har demonstreret overlegne resultater mht. både tolerabilitet og effektivitet, og RSST er således aktuelt standard-of-care hos voksne CD20+ PTLD patienter.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Behandling: Hodgkin-PTLD

- 11. Det anbefales at patienter med Hodgkin-PTLD, udover reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), behandles med kemoterapi i form af ABVD iht. guidelines for klassisk Mb. Hodgkin (www.lymphoma.dk) baseret på en ofte aggressiv klinisk præsentation (IV).**
- 12. Værdien af tillæg af Rituximab ved CD20 pos. Hodgkin-PTLD er uafklaret, men kan overvejes, særligt ved samtidig EBV-viræmi (V).**

Litteratur

Der foreligger 1 større retrospektiv opgørelse og flere mindre.

Evidensgennemgang

Der foreligger flere små retrospektive opgørelser om forløb, prognose og behandling som dog er svære at tolke på. Det absolut største retrospektive studie inkluderede 192 voksne patienter med Hodgkin-PTLD(42) og ligger til grund for anbefalingerne. Studiet viste at Hodgkin-PTLD har en dårligere prognose end klassisk Mb. Hodgkin med 5-års overlevelse på 57% vs. 80%. Hodgkin-PTLD var forbundet med hyppig ekstranodal sygdom :42%, mod 3% ved klassisk Hodgkin.

Størstedelen af patienter med Hodgkin-PTLD havde modtaget kemoterapi (145/192), i form af ABVD og CHOP-lign. behandling. Behandling med kemoterapi var forbundet med en nedsat risiko for død med HR: 0,36, P<0,001. I gruppen var der flere betydende patientrelaterede faktorer, bl.a. at Hodgkin-PTLD gruppen var ældre og mere co-morbide end sammenligningsgruppen, men konklusionen synes at være at Hodgkin-PTLD er en mere aggressiv sygdom end klassisk Mb. Hodgkin, og at kemoterapi er velindiceret.

En del patienter (N=32) modtog Rituximab behandling, heraf ingen som monoterapi, 2 i kombination med RIS og 30 i kombination med kemoterapi. Der angives, at man på baggrund af disse sparsomme data ikke kunne påvise effekt på dødeligheden ved tillæg af Rituximab.

Patientværdier og –præferencer

Der foreligger ingen undersøgelser om patientens oplevelse af behandlingen.

Rationale

Hodgkin-PTLD er den sjældneste form for PTLD, hvorfor der er stor mangel på data vedr. standardbehandling. Baseret på en ofte aggressiv klinisk præsentation og forløb anbefales kemoterapi som ved klassisk Mb. Hodgkin.

Værdien af tillæg af Rituximab ved CD20 pos. Hodgkin-PTLD sygdom er uafklaret. Baseret på tilgængelig viden om effekten af Rituximab-behandling ved andre CD20 pos. PTLD, bør dette overvejes i udvalgte tilfælde.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Behandling: Burkitt-PTLD

- 13. Det anbefales at alle patienter med Burkitt-PTLD, udover reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), behandles med rituximab monoterapi (375 mg/m²) dag 1, 8, 15 og 22 efterfulgt af CHOP kemoterapi i alt 4 gange med 3 ugers interval tillagt rituximab (IV).**
- 14. Det anbefales ikke at afvente effekt af reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS) inden behandlingen påbegyndes, ligesom det ikke anbefales at undlade CHOP såfremt der er opnået remission på rituximab behandlingen alene (IV).**

Litteratur

Der foreligger to retrospektive opgørelser.

Evidensgennemgang

Et retrospektivt studie af 8 voksne patienter med Burkitt-PTLD(43). Seks patienter indgik i den tyske PTLD-1 protokol og 2 patienter havde modtaget behandling før 2000. Syv pt var mænd, medianalderen 38 år, median tid siden transplantationen var 5,7 år. Fem ud af 8 patienter fik sekventiel immunokemoterapi (4 x rituximab efterfulgt af 4 x (R)CHOP. Alle 5 opnåede CR, og deres samlede overlevelse (OS) var signifikant længere sammenlignet med de 2 ud af 8 patienter, der modtog CHOP som første linje og ikke responderede. En ud af 8 patienter som havde stadium IV sygdom med meningeal involvering, modtog kombinationsbehandling med cyclophosphamid, rituximab, intratekal kemoterapi, helhjerne bestråling og radioimmunoterapi og opnåede CR, men med efterfølgende relaps og død.

I alt 6 ud af 8 patienter opnåede CR. Med en median opfølgning på 4,7 år(1,7-4,8), var median OS 36,7 måneder. For de 5 patienter som modtog R+R-CHOP var overlevelsen 75%. Der var ingen behandlingsrelateret dødelighed under første linje behandling. Studiet konkluderede at hos voksne med Burkitt-PTLD er sekventiel immunokemoterapi med rituximab efterfulgt af standard R-CHOP en både sikker og effektiv behandling.

Herudover foreligger der et retrospektivt studie fra Childrens Hospital i Pittsburg(44), hvor man i perioden 1982-2010 identificerede 12 patienter med Burkitt-PTLD. Median tid fra transplantation til diagnose var 52 måneder (6-107 måneder). Ni patienter var levende efter hurtig kemoterapi med median PFS på 93 måneder (2-199 måneder). Forfatterne konkluderede at hurtig indsættende kemoterapi var forbundet med et positivt behandlingsresultat.

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ingen undersøgelser om patientens oplevelse af behandlingen.

Rationale

Burkitt-PTLD er en sjælden form for monomorf B-celle PTLD, hvor der ikke er defineret nogen standardbehandling. Behandling af Burkitt lymfom uden PTLD består af intensiv kemoterapi med hyppig dosering ledsaget af intratekal og systemisk centralnervesystem (CNS) profylakse. Ved PTLD er denne behandling imidlertid forbundet med betydelig toksicitet og mortalitet. De erfaringer der er opnået ved M-PTLD har således været udgangspunkt for erfaringsgrundlaget for Burkitt-PTLD.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Behandling: NK/T-PTLD

15. Det anbefales at patienter med NK/T-celle PTLD behandles på samme vis som NK/T-celle lymfomer uden PTLD (IV).

Litteratur

Der foreligger 2 retrospektive opgørelser.

Evidensgennemgang

En opgørelse fra Leuven i Belgien(6) med ni tilfælde, opsummeret med klinisk-patologisk fund af 147 tilfælde af NK/T-celle PTLD (T-PTLD). T-PTLD opstod oftest extranodalt og hyppigst efter nyretransplantation eller hjerte-transplantation. Ca. en tredjedel af T-PTLD'er var EBV relateret, oftest ved PTCL-NOS. T-PTLD opstod mediant 72 måneder efter SOT. EBV (+) tilfælde synes at have en længere overlevelse end EBV (-) tilfælde, hvilket understøtter teorier om en anden patogenese.

En systematisk litteraturgennemgang af PTLD ved SOT inkluderede 306 tilfælde fra 94 artikler samt 11 tilfælde fra Emory University Hospital(15). Kun patienter med en kendt lymfom undertype blev inkluderet: OS varierede signifikant mellem monomorfe T-celle-neoplasmer (median, 9 måneder) og polymorf PTLD, monomorfe B-celle og Hodgkin lymfomer, hvor median OS ikke blev nået ($P = 0.0001$). Den histologiske subtype er en vigtig prognostisk faktor i PTLD, hvor patienter med T-celle lymfomer har en dårligt OS. Immunsuppression med azathioprin var forbundet med nedsat OS for patienter med T-celle PTLD, hvorimod radioterapi var forbundet med forbedret OS.

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ingen undersøgelser om patientens oplevelse af behandlingen.

Rationale

T-PTLD er en sjælden form for PTLD, hvor der ikke er defineret nogen standardbehandling. Behandling af Perifert T-celle lymfomer uden PTLD består af kemoterapi regimer som CHOP, evt tillagt etoposid. For patienter uden komorbiditet tillægges for visse undertyper højdosisebehandling med autolog stamcellestøtte (ASCT). Da det er en behandling forbundet med betydelig toksicitet og en vis mortalitet er det helt uafklaret om ASCT bør reserveres til et evt. recidiv måtte foreligge.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Behandling: Øvrige lymfoproliferationer – plasmacelle PTLD, MALT PTLD

- 16. Plasmacelle deriveret PTLD anbefales behandlet som B-celle PTLD, herunder med reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), lokalbehandling (kirurgisk resektion/stråleterapi) og systemisk kemoterapi (IV).**
- 17. Plasmacelle sygdom der præsenterer sig som myelomatose bør behandles jf. almindelige retningslinier for myelomatose, inkl. HDT forløb (www.myeloma.dk). Tumor udtrykker ikke CD20 og værdien af rituximabbehandling er derfor tvivlsom og anbefales ikke (IV).**
- 18. EBV-positivt MALT PTLD anbefales behandlet, udover reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS), som andre MALT lymfomer, herunder med Helicobacter Pylori eradikation ved MALTOM og R-kemo ved dissemineret sygdom (V).**

Litteratur

Plasmablastisk PTLD: Der foreligger en case-serie fra det tyske PTLD register (prospektiv).

Plasmacytom-lignende PTLD: Der foreligger kun kasuistiske meddelelser, og 3 "case-series".

EBV-pos. MALT PTLD: Der foreligger kun kasuistiske meddelelser med tvivlsom relevans. EBV-pos. MALT PTLD er en relativ ny patologisk enhed og meget sjælden. Det er derfor sparsomt med litteratur.

Evidensgennemgang

I det tyske PTLD register(45) udgjorde plasmablastisk PTLD 4% (N=8) af populationen, tumor udvikledes typisk sent efter transplantation og 2 cases opstod efter en primær CD20+ PTLD. 4/8 havde EBV+ tumor. Alle blev behandlet med RIS og dissemineret sygdom blev efterfølgende behandlet med intensiv kemoterapi (CR hos 1/5). Lokaliseret sygdom blev behandlet med RT og CHOP-21 ved nye læsioner (CR hos 3/3, 1 senere progression). Alle patienter med gen rearrangement involverende IGH locus og fravær af EBV association var primært behandlingsrefraktære, og behandlingen var associeret med høj risiko for grad 3/4 infektioner.

Plasmacytom-lignende PTLD udgjorde 4% af populationen i både det tyske register og den amerikanske opgørelse (hhv. 8 og 9 patienter) (46,47), og var klinisk karakteriseret ved extranodal lokalisation og EBV association. Alle blev behandlet med RIS og i det tyske studie også systemisk myelomatose-lignende kemoterapi til patienter med dissemineret sygdom, da initial respons på RIS ikke var varigt hos nogen. Lokal sygdom blev behandlet med RT. Kun 1 patient er død som følge af PTLD. I det amerikanske studie blev 4/8 udelukkende behandlet med RIS og lokal behandling (kirurgi eller RT) med godt resultat (NB: Kort follow-up), og kun 1 er død som følge af PTLD.

I det franske PTLD register (retrospektivt) fandtes 22 patienter (20 myelomatose, 2 solitært plasmacytom)(48). Der er ingen histologiske oplysninger vedr. tumor. Alle blev behandlet med myelomatose regimer, inklusiv HDT som 5 gennemførte med VGPR/CR til følge. PFS var 14 måneder og infektioner var hyppige og alvorlige komplikationer til behandlingen.

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ingen undersøgelser om patientens oplevelse af behandlingen.

Rationale

Plasmacelle PTLD udgør <5% af samtlige PTLD og der foreligger ikke en standard behandling til disse. Klinisk opfører de sig væsentligt anderledes end klassisk plasmacelle sygdom, bl.a. ved fravær af knoglemarvsinvolvering, manglende knoglelæsioner og oftest normal calcium. Plasmacytom PTLD opfører sig relativt indolent med god effekt af RIS og lokalbehandling med kirurgi og/eller stråleterapi ved tumores, og ved myelomatose-lignende præsentation kan de behandles som myelomatose under hensyntagen til organfunktion. Plasmablastisk PTLD er en aggressiv sygdom, men behandlingsrespons kan opnås med systemisk behandling.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Behandling: Primær CNS affektion

19. Det anbefales at patienter med CNS affektion behandles med reduktion af den immunsupprimerende behandling (RIS) og kemoterapi med penetrans til CNS. Der foreligger størst erfaringsgrundlag med hdMTX, doseret som ved sporadisk forekommende CNS lymfom og under hensyntagen til nyrefunktion (IV). Der foreligger ingen data om effekten af antivirale midler.

Litteratur

Der foreligger 6 retrospektive case-series med data vedr. behandling af CNS PTLD for i alt 128 patienter med primær CNS sygdom(49–54), og således ingen prospektivt indsamlede data.

Evidensgennemgang

Den største opgørelse indeholder 84 patienter fra både USA og Europa med alle typer af SOT repræsenteret(54). Størstedelen (93%) blev behandlet med RIS, 48% hdMTX (>1.5g/m²) og 33% HDAC, enten alene eller i kombination. Kun 45% modtog rituximab og 21% WBRT, enten alene eller i kombination med anden behandling. Efter første linje var ORR 60%, heraf CR hos 38%, men også PD hos 32%. Efter en median FU på 42 mdr. var PFS og OS hhv. 8 og 17 mdr. Overlevelsen varierede med type af organtransplantation (pancreas 100%, hjerte 50%, nyre 44%, lever 33%, lunge 0%). Der var ingen statistisk signifikante forskelle på outcome efter de forskellige behandlingsmodaliteter, udover at behandling udelukkende med RIS er insufficient. Det er bemærkelsesværdigt at TRM kun var 13%, dvs. ligeværdig med behandlingen i PTLD-2 studiet.

Den næststørste serie har data for 34 patienter, ligeledes fra flere institutioner og behandlet over en periode på 25 år. Ligesom i opgørelsen af Evens(54) blev der givet mange forskellige behandlinger, men flertallet (91%) fik RIS, 29% systemisk behandling (heraf flertallet med MTX) og 24% modtog WBRT. Rituximab blev givet til 65%, enten alene eller i kombination med anden behandling. Den mediane OS var 47 mdr., og i alt 19 patienter døde, heraf 4 pga. komplikationer til behandlingen. Der foreligger ikke oplysninger om behandlingsrespons på de overlevende patienter, og der var ingen statistisk signifikant forskel på outcome afhængigt af behandlingsmodalitet.

Hos patienter med ESRD er MTX vanligvis betragtet som kontraindiceret, men der foreligger enkelte case-reports, heraf 1 patient med CNS PTLD, hvor behandlingen blev ledsaget af high-flux hæmodialyse(52). Der var ingen uventet toxicitet, og patienten opnåede CR inden hun døde af infektion efter 2 serier.

Endeligt foreligger 3 små publikationer med pædiatriske patienter (N=9)(49,50,53), heraf 1 patient med levertransplantation og de øvrige 8 nyretransplanterede. Alle blev behandlet med hdMTX (8g/m²) med dosis justeret efter creatinin clearance. Der var ingen uventet toxicitet eller grafttab pga. MTX. Én patient modtog af behandling i Ommaya reservoir og én modtog rituximab af denne vej. Sidstnævnte døde pga. PD inden der kunne administreres yderligere behandling. Yderligere 2 patienter havde primær refraktær sygdom, men alle øvrige opnåede et godt behandlingsrespons.

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ingen undersøgelser om patientens oplevelse af behandlingen.

Rationale

I det der er tale om en sjælden, heterogen undergruppe foreligger der ingen konsensus vedr. den optimale behandling af primær CNS PTLD. RT er meget effektivt, men forbundet med betydelig neurotoxicitet, hvilket begrænser brugen heraf. RIS er effektivt, men formentligt utilstrækkeligt. MTX har god penetrans til CNS, men er hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion forbundet med øget toxicitet. Samtidig brug af leukovorin rescue og evt. supplerende hæmodialyse muliggør kurativt intenderet behandling hos en patientgruppe, der historisk har haft et meget ringe outcome.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Behandling: Relaps/primær refraktær sygdom

20. **Patienter med relaps/refraktær PTLD skal vurderes og behandles individuelt med udgangspunkt i subtype af PTLD, tidl. behandling og komorbiditet, (da der ikke kan gives generelle anbefalinger) (IV).**
21. **Ved tidligere behandling med Rituximab monoterapi kan overvejes R-Kemoterapi, jf. anbefaling 7 (IV).**
22. **Er patienten ikke kandidat til kemoterapi kan Radio-Immunterapi overvejes (IV).**
23. **Ved tidl. immun-kemoterapi kan behandling efter vanlig standard for den givne sygdom overvejes, og ASCT kan være en mulighed (IV).**
24. **Trods hyppig ekspression af CD30 ved PTLD har brentuximab vedotin i en særdeles begrænset patient-population ikke vist overbevisende effekt, men kan være en mulighed, specielt ved CD30 eksprimerende lymfomer (IV).**
25. **PD-L1/PD-1 kan være et target for behandling, men der foreligger ingen publicerede data.**

Litteratur

Der foreligger ingen opgørelser som kan lægges til grund for generelle anbefalinger, og kun enkelte case-series med data fra i alt 29 patienter.

Evidensgennemgang

Salvage kemoterapi er beskrevet i et pilotstudie, hvor 9 patienter blev behandlet med carboplatin og etoposid(55). Fem patienter opnåede CR, og der var 2 behandlingsassocierede dødsfald. Effekt og tolerabilitet

af ASCT er beskrevet som enkelte case-reports(56–58) inkluderende i alt 4 patienter, der alle opnåede CR og var i live 17-36 mdr efter ASCT.

For patienter hvor det ikke er muligt at eskalere behandlingsintensiteten er genbehandling med rituximab både sikkert og effektivt, idet 5/8 opnåede respons med PFS på 9 måneder i en mindre case-serie(59).

Radio-Immunterapi ((90) Y-Ibritumomab Tiuxetan) er ligeledes en mulighed beskrevet i en enkel artikel(60). Otte patienter med relaps efter Rituximab monoterapi, heraf 3 som pga. komorbiditet ikke var kandidater til antracyclin-baseret kemoterapi, modtog Radioimmunterapi, heraf 7 som monoterapi, og 1 i kombination med kemoterapi. ORR var 62,5 % og ved follow-up efter 37 mdr. var 4 (50%) fortsat i CR. Behandlingen beskrives som værende uden uventet toxicitet.

CD30 er hyppigt eksprimeret(5) og brentuximab-Vedotins effekt er undersøgt i et fase II forsøg og herudover findes en case report, i alt 4 patienter(61,62) med B-celle PTLD. To ud af de 4 opnåede CR med en follow-up på 20 uger. Det er værd at bemærke at også patienter med nedsat nyrefunktion kan behandles med brentuximab vedotin.

Flere studier har ved immunhistokemiske metoder demonstreret PD-L1 udtryk i >43 % af cases og endnu højere i EBV positive tumorer. PD-L1, og formentligt også PD1, udgør således et potentielt target(63–65).

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ingen undersøgelser om patientens oplevelse af behandlingen.

Rationale

PTLD er en sjælden og heterogen sygdomsgruppe og der kan ej defineres en standard relaps-behandling. Behandling vælges med udgangspunkt i subtype af PTLT, tidl. behandling og komorbiditet, og med udgangspunkt i patientens ønske om behandling. Ofte vil en palliativ strategi (f.eks. prednisolon) være at foretrække.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Responsevaluering

26. Det anbefales at alle patienter med PTLT evalueres med PET/CT efter endt behandling. Evalueringen bør foregå 4-8 uger efter sidste behandlingsinfusion (IV).

Litteratur

Der foreligger et retrospektiv, multi-center studie inkluderende 37 patienter.

Evidensgennemgang

Der foreligger et retrospektiv, multi-center studie af 37 patienter med CD20-positiv PTLT efter SOT behandlet

med standardiseret førstelinje behandling og rapporteret til det tyske PTLD-register, som i perioden 2006 - 2014 var blevet responsevalueret med CT og 18F-FDG-PET scanning. Den mediane opfølgning var 5,0 år(66).

Med CT opnåede 18 ud af 37 patienter et komplet respons (CR), 18 havde et partielt respons (PR) og 1 patient havde stabil sygdom. PET var negativ hos 24/37 patienter og positiv hos 13/37. Den positive prædiktive værdi af EOT PET til PTLD-recidiv var 38% og den negative prædiktive værdi var 92%. TTP og PFS var signifikant længere i den PET-negative gruppe ($p = 0,019$ og $p = 0,013$). Hos de 18 patienter som opnåede PR ved CT-scanning var der signifikante forskelle i OS ($p = 0,001$), TTP ($p = 0,007$) og PFS ($p < 0,001$) af EOT PET. PET kunne således især anvendes til at identificere langtidsoverlevende, som på CT havde opnået PR.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Den positive prædiktive værdi af EOT PET til PTLD-recidiv var 38% og den negative prædiktive værdi var 92%. PET kan således især anvendes til at identificere langtidsoverlevende, som på CT kun har opnået PR.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

Monitorering efter afsluttet behandling

27. **Det anbefales at patienter som har opnået remission på PTLD behandlingen følges med kontroller 3-4 x årligt de første 2 år, herefter hver 6. måned i 1 år (V).**
28. **For patienter som har opnået CR anbefales CT scanning 6, 12 og 24 mdr efter afsluttet behandling (V).**
29. **Der findes ingen publikationer som kan belyse hvorledes patienter med PTLD skal monitoreres, hvorfor patienter med PTLD anbefales monitoreret som foreskrevet i retningslinjerne for DLBCL (V).**

Lunge

30. **Grafftfunktionen monitoreres som vanligt med lungefunktionsmåling. Hyppighed afhænger af symptomer (åndenød), hvor påvirket graften er og hvor lang tid efter transplantationen patienten er. Vanligvis går patienten til kontrol hver-, hver anden-, eller hver tredje måned. Vanligvis kan patienterne ikke tilbydes re-transplantation efter PTLD. Normalt er det en absolut kontraindikation for**

transplantation med malignitet og < 5 års recidivfrihed i anamnesen, men følger efter kemoterapi kan også være medvirkende (V).

Litteratur og evidensgennemgang

Uddybes ved næste opdatering af retningslinjen.

Patientværdier og – præferencer

Uddybes ved næste opdatering af retningslinjen.

Rationale

Uddybes ved næste opdatering af retningslinjen.

Bemærkninger og overvejelser

Ikke relevant.

4. Referencer

1. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p. (World Health Organization classification of tumours).
2. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013 Sep;8(3):173–83.
3. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol.* 2010 Mar;34(3):405–17.
4. Vakiani E, Nandula SV, Subramaniam S, Keller CE, Alobeid B, Murty VV, et al. Cytogenetic analysis of B-cell posttransplant lymphoproliferations validates the World Health Organization classification and suggests inclusion of florid follicular hyperplasia as a precursor lesion. *Hum Pathol.* 2007 Feb;38(2):315–25.
5. Vase MØ, Maksten EF, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, Andersen C, Møller MB, et al. Occurrence and Prognostic Relevance of CD30 Expression in Post-transplant Lymphoproliferative Disorders. *Leuk Lymphoma.* 2014 Sep 24;1–22.
6. Herreman A, Dierickx D, Morscio J, Camps J, Bittoun E, Verhoef G, et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma.* 2013 Mar 27;
7. Gibson SE, Swerdlow SH, Craig FE, Surti U, Cook JR, Nalesnik MA, et al. EBV-positive extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the posttransplant setting: a distinct type of posttransplant lymphoproliferative disorder? *Am J Surg Pathol.* 2011 Jun;35(6):807–15.
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059–67.
9. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
10. Bishnoi R, Bajwa R, Franke AJ, Skelton WP, Wang Y, Patel NM, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): single institutional experience of 141 patients. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6:26.
11. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):1038–46.
12. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinico-pathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma.* 2013 Feb 27;
13. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, Ekman T, Molin D, Tufveson G, et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol.* 2013 Oct 28;

14. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):222–30.
15. Koff JL, Li J-X, Zhang X, Switchenko JM, Flowers CR, Waller EK. Impact of the posttransplant lymphoproliferative disorder subtype on survival. *Cancer*. 2018 Mar 26;
16. Caillard S, Porcher R, Provot F, Dantal J, Choquet S, Durrbach A, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: report of a nationwide French registry and the development of a new prognostic score. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1302–9.
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 30;329(14):987–94.
18. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Mollee P, Zaucha JM, Dreyling MH, et al. International prognostic index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTLD: clues from the PTLD-1 trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015 Apr;15(4):1091–100.
19. Vase MØ, Maksten EF, Strandhave C, Søndergaard E, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, et al. HLA Associations and Risk of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in a Danish Population-Based Cohort. *Transplant Direct [Internet]*. 2015 Aug 11 [cited 2018 Jun 30];1(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946472/>
20. Neuringer IP. Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:430209.
21. Kumarasinghe G, Lavee O, Parker A, Nivison-Smith I, Milliken S, Dodds A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Nov 1;34(11):1406–14.
22. Leyssens A, Dierickx D, Verbeken EK, Tousseyn T, Verleden SE, Vanaudenaerde BM, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in lung transplantation: A nested case-control study. *Clin Transplant*. 2017 Jul;31(7).
23. Fischer A, Blanche S, Le Bidois J, Bordigoni P, Garnier JL, Niaudet P, et al. Anti-B-Cell Monoclonal Antibodies in the Treatment of Severe B-Cell Lymphoproliferative Syndrome Following Bone Marrow and Organ Transplantation. *N Engl J Med*. 1991 May 23;324(21):1451–6.
24. Jain AB, Marcos A, Pokharna R, Shapiro R, Fontes PA, Marsh W, et al. Rituximab (chimeric anti-CD20 antibody) for posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in adults: long-term experience from a single center. *Transplantation*. 2005 Dec 27;80(12):1692–8.
25. Svoboda Jakub, Kotloff Robert, Tsai Donald E. Management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: the role of rituximab. *Transpl Int*. 2006 Mar 27;19(4):259–69.
26. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel N, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Dec;5(12):2901–6.
27. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1661–7.
28. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa A-M, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006 Apr 15;107(8):3053–7.

29. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007 Nov;92(11):1489–94.
30. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoqueaux N, Dörken B, et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007 Aug;86(8):599–607.
31. Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jäger U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):273–4.
32. Garrett TJ, Chadburn A, Barr ML, Drusin RE, Chen JM, Schulman LL, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders treated with cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone chemotherapy. *Cancer*. 1993 Nov 1;72(9):2782–5.
33. Mamzer-Bruneel MF, Lomé C, Morelon E, Levy V, Bourquelot P, Jacobs F, et al. Durable remission after aggressive chemotherapy for very late post-kidney transplant lymphoproliferation: A report of 16 cases observed in a single center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Nov 1;18(21):3622–32.
34. Norin S, Kimby E, Ericzon B-G, Christensson B, Sander B, Söderdahl G, et al. Posttransplant lymphoma-- a single-center experience of 500 liver transplantations. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2004;21(3):273–84.
35. Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, Trofe J, Muthiak C, First MR, et al. Chemotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc*. 2005 Mar;37(2):956–7.
36. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006 Mar;6(3):569–76.
37. Taylor AL, Bowles KM, Callaghan CJ, Wimperis JZ, Grant JW, Marcus RE, et al. Anthracycline-based chemotherapy as first-line treatment in adults with malignant posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transplantation*. 2006 Aug 15;82(3):375–81.
38. Fohrer C, Caillard S, Koumarianou A, Ellero B, Woehl-Jaeglé M-L, Meyer C, et al. Long-term survival in post-transplant lymphoproliferative disorders with a dose-adjusted ACVBP regimen. *Br J Haematol*. 2006 Sep;134(6):602–12.
39. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):196–206.
40. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D, Mollee P, Zaucha JM, Dreyling MH, et al. International prognostic index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTLD: clues from the PTLD-1 trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015 Apr;15(4):1091–100.
41. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Dec 19;JCO2016693564.

42. Rosenberg AS, Klein AK, Ruthazer R, Evens AM. Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder: A comparative analysis of clinical characteristics, prognosis, and survival. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(6):560–5.
43. Zimmermann H, Reinke P, Neuhaus R, Lehmkuhl H, Oertel S, Atta J, et al. Burkitt post-transplantation lymphoma in adult solid organ transplant recipients: sequential immunochemotherapy with rituximab (R) followed by cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or R-CHOP is safe and effective in an analysis of 8 patients. *Cancer*. 2012 Oct 1;118(19):4715–24.
44. Picarsic J, Jaffe R, Mazariegos G, Webber SA, Ellis D, Green MD, et al. Post-transplant Burkitt lymphoma is a more aggressive and distinct form of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Cancer*. 2011 Oct 1;117(19):4540–50.
45. Zimmermann H, Oschlies I, Fink S, Pott C, Neumayer HH, Lehmkuhl H, et al. Plasmablastic posttransplant lymphoma: cytogenetic aberrations and lack of Epstein-Barr virus association linked with poor outcome in the prospective German Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Registry. *Transplantation*. 2012 Mar 15;93(5):543–50.
46. Karuturi M, Shah N, Frank D, Fasan O, Reshef R, Ahya VN, et al. Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder: a case series of nine patients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2013 Jun;26(6):616–22.
47. Trappe R, Zimmermann H, Fink S, Reinke P, Dreyling M, Pascher A, et al. Plasmacytoma-like post-transplant lymphoproliferative disorder, a rare subtype of monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferation, is associated with a favorable outcome in localized as well as in advanced disease: a prospective analysis of 8 cases. *Haematologica*. 2011 Jul;96(7):1067–71.
48. Kormann R, François H, Moles T, Dantal J, Kamar N, Moreau K, et al. Plasma cell neoplasia after kidney transplantation: French cohort series and review of the literature. *PloS One*. 2017;12(6):e0179406.
49. Taj MM, Messahel B, Mycroft J, Pritchard-Jones K, Baker A, Height S, et al. Efficacy and tolerability of high-dose methotrexate in central nervous system positive or relapsed lymphoproliferative disease following liver transplant in children. *Br J Haematol*. 2008 Jan;140(2):191–6.
50. Nabors LB, Palmer CA, Julian BA, Przekwas AM, Kew CE. Isolated Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Treated with High-Dose Intravenous Methotrexate. *Am J Transplant*. 2009 May 1;9(5):1243–8.
51. Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D, International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4):863–70.
52. Mutsando H, Fahim M, Gill DS, Hawley CM, Johnson DW, Gandhi MK, et al. High dose methotrexate and extended hours high-flux hemodialysis for the treatment of primary central nervous system lymphoma in a patient with end stage renal disease. *Am J Blood Res*. 2012 Jan 1;2(1):66–70.
53. Twombly K, Pokala H, Ardura MI, Harker-Murray P, Johnson-Welch SF, Weinberg A, et al. Intraventricular rituximab and systemic chemotherapy for treatment of central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder after kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012 Sep;16(6):E201-209.

54. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, Jagadeesh D, Smith SM, Morschhauser F, et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013 Jun;13(6):1512–22.
55. Oertel SH, Papp-Váry M, Anagnostopoulos I, Hummel MW, Jonas S, Riess HB. Salvage chemotherapy for refractory or relapsed post-transplant lymphoproliferative disorder in patients after solid organ transplantation with a combination of carboplatin and etoposide. *Br J Haematol*. 2003 Dec;123(5):830–5.
56. Malhotra B, Rahal AK, Farhoud H, Moore DF, Kallail KJ. Treatment of Recurrent Posttransplant Lymphoproliferative Disorder with Autologous Blood Stem Cell Transplant. *Case Rep Transplant*. 2015;2015:801082.
57. Komrokji RS, Oliva JL, Zand M, Felgar R, Abboud CN. Mini-BEAM and autologous hematopoietic stem-cell transplant for treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Am J Hematol*. 2005 Jul;79(3):211–5.
58. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2015 Nov 12;126(20):2274–83.
59. Trappe RU, Choquet S, Reinke P, Dreyling M, Mergenthaler H-G, Jäger U, et al. Salvage therapy for relapsed posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) with a second progression of PTLD after Upfront chemotherapy: the role of single-agent rituximab. *Transplantation*. 2007 Dec 27;84(12):1708–12.
60. Rossignol J, Terriou L, Robu D, Willekens C, Hivert B, Pascal L, et al. Radioimmunotherapy ((90) Y-Ibritumomab Tiuxetan) for Posttransplant Lymphoproliferative Disorders After Prior Exposure to Rituximab. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015 Apr 13;
61. Hill BT, Tubbs Do RR, Smith MR. Complete Remission of CD30 Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Patient with Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) and End-Stage Renal Disease Treated with Single Agent Brentuximab Vedotin. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr 9;1–7.
62. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1394–402.
63. Green MR, Rodig S, Juszczynski P, Ouyang J, Sinha P, O'Donnell E, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012 Mar 15;18(6):1611–8.
64. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, Sun HH, Roemer MGM, Xu ML, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Jul 1;19(13):3462–73.
65. Kinch A, Sundström C, Baecklund E, Backlin C, Molin D, Enblad G. Expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 in posttransplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2018 Jul 22;1–9.
66. Zimmermann H, Denecke T, Dreyling MH, Franzius C, Reinke P, Subklewe M, et al. End-of-treatment positron emission tomography after uniform first-line therapy of B cell posttransplant lymphoproliferative disorder identifies patients at low risk of relapse in the prospective German PTLD registry. *Transplantation*. 2017 Nov 17;

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget endelig litteratursøgning primo oktober 2018. Der er søgt i PubMed/MEDLINE. Der er brugt tekst søgeord: "Clinical trial" [article types], "Post-transplant lymphoproliferative disorder", og "Posttransplant lymphoproliferative disorders". Der blev også søgt i referencelister efter nyere reviews.

Litteraturgennemgang

Kun artikler på engelsk eller dansk blev inkluderet, og artikler før 2000 blev frasortet. Det gav i alt 193 referencer, hvoraf ingen var RCT. Outcome af interesse var overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). De identificerede referencer blev vurderet for relevans ved gennemlæsning af titel, dernæst abstract og endelig selve artiklen. Det gav 66 relevante studier, der indgik i den endelige vurdering.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er blevet formuleret i udkast af de enkelte afsnits forfattere og derefter rundsendt til gennemlæsning og kommentering af aktive medlemmer af PTLD arbejdsgruppen. Anbefalingerne bygger overvejende på fund af effekter og risikoen for skadevirkninger, præsenteret i evidensgrundlaget for den enkelte anbefaling. For anbefalinger der ikke var muligt at begrunde med litteratur, har forfatterne dannet en ekspertkonsensus beroende på klinisk erfaring.

Interessentinvolvering

Arbejdet har ikke været drøftet med andre DMCG'er, patientforeninger eller interesseorganisationer.

Høring og godkendelse

Vejledningens forfattere fremgår af forfatterlisten. Aktive medlemmer af DMCG'en har hver modtaget et emne til behandling. Disse er samlet af formanden for DMCG'en og har herefter været til høring/revision/input i den samlede DMCG. Den færdige retningslinje er godkendt af alle forfattere.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen.

Behov for yderligere forskning

Det fremgår af samtlige afsnit at der kun foreligger beskeden evidens på området og der anbefales således kliniske studier på samtlige områder.

Forfattere

Arbejdsgruppen (kapitelforfattere i parentes):

- Anne Ortved Gang, Herlev (Anbefaling 3)
- Bente Jespersen, Aarhus Universitetshospital
- Christian Bjørn Poulsen, Sjællands Universitetshospital Roskilde (Anbefaling 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24 og 25)

- Gerda Villadsen, Aarhus Universitetshospital
- Hans Eiskjær, Aarhus Universitetshospital
- Helle Thiesson, Odense Universitetshospital
- Jacob Madsen, Aalborg Universitetshospital (Anbefaling 3)
- Lene Sjø, Rigshospitalet (Anbefaling 1 og 2)
- Maja Ølholm Vase (formand), Aarhus Universitetshospital (Anbefaling 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18 og 19)
- Peter de Nully Brown, Rigshospitalet (Anbefaling 13, 14, 15, 26, 27, 28 og 29)
- Stephen Hamilton-Dutoit, Aarhus Universitetshospital (Anbefaling 1 og 2)
- Søren Schwartz Sørensen, Rigshospitalet
- Thomas Kromann Lund, Rigshospitalet (Anbefaling 4, 5, 6 og 30)

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2018. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/fag-og-sundhedspersoners-oekonomiske-stoette-fra-virksomheder/liste-over-personer,-der-modtager-oekonomisk-stoette-fra-virksomheder/>