



Folikulært lymfom

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

4. maj 2022 (DLG)

Administrativ godkendelse

10. juni 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. maj 2024

INDEKSERING

DLG, folikulært lymfom

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling	3
Anbefaling 2: Primær behandling FL grad 1-3a lokaliseret sygdom (styrke B)	4
Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (styrke B)	4
Anbefaling 4: Primærbehandling FL grad 1-3a symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (styrke A)..	4
Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (styrke B).....	4
Anbefaling 6: Relapsbehandling FL grad 1-3a (styrke B)	5
Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling	5
Anbefaling 8: Understøttende behandling	6
2. Introduktion	7
3. Grundlag	9
Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling	9
Anbefaling 2: Primær behandling FL grad 1-3a lokaliseret sygdom (styrke B)	10
Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a asymptomatisk (lav tumorbyrde) stad. III-IV (styrke B)....	12
Anbefaling 4: Primærbehandling FL grad 1-3a symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (styrke A)..	12
Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (styrke B).....	14
Anbefaling 6: Relapsbehandling FL grad 1-3a (styrke B)	15
Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling	19
Anbefaling 8: Understøttende behandling	19
4. Referencer	21
5. Metode	28
7. Bilag	30
8. Om denne kliniske retningslinje.....	32

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Introduktion	Nyt afsnit om patologi tilføjet
Anbefaling 2	Lokaliseret sygdom: <ul style="list-style-type: none"> - Reduceret stråledosis er konkretiseret ud fra foreliggende evidens
Anbefaling 4	Avanceret sygdom primærbehandling: <ul style="list-style-type: none"> - Behandling af ældre og "skrøbelige" patienter indført i tabel men står uændret i evidensgennemgang
Anbefaling 5	R-vedligeholdelse efter primærbehandling: <ul style="list-style-type: none"> - R-vedligeholdelse efter R-monoterapi indført i tabel men står uændret i evidensgennemgang
Anbefaling 6	Relapsbehandling: <ul style="list-style-type: none"> - Tabel udbygget så den svarer til evidensgennemgangen - Muligheden for at kombinere kemoterapi med obinutuzumab i særlige tilfælde af dokumenteret resistens for rituximab er tilføjet - Definition af "højrisiko" patienter er opdateret i tabel og evidensgennemgang herunder den stigende evidens for POD24 som markør for overlevelse
Anbefaling 7	Kontrol efter behandling: <ul style="list-style-type: none"> - Præcisering af muligheder for at afslutte kontrolforløb til egen læge
Anbefaling 8	Understøttende behandling: <ul style="list-style-type: none"> - Nyt afsnit og anbefaling

1. Anbefalinger (Quick guide)

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling

Procedure	Beskrivelse
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen bør være stillet på repræsentativt biopsi materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages.
Anamnese og objektiv undersøgelse	Der optages relevant anamnese og klinisk undersøgelse herunder vurdering af performance status (PS) og komorbiditet. Der foretages registrering af alle patologiske målelige parametre. Der lægges desuden vægt på symptomer og kliniske fund tydende på transformation herunder varighed og væksthastighed af lymfeknuder, samt tegn på ekstranodal involvering og B-symptomer.
Klinisk-kemisk undersøgelser	EVF, MCV, Hgb, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter, /INR, APTT, ALAT, BASP, Bilirubin, CRP, Kalium, Natrium, Kreatinin, Karbamid, LDH, Urat, Calcium-ion, IgG, IgA, IgM, M-komponent, TSH, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose
Andre blod- og urinprøver	Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab, DAT test, Urin-Glukose, Urin-Albumin
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT skanning med intravenøs og peroral kontrast
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" (www.lymphoma.dk)
Supplerende ad hoc undersøgelser	MR-skanning af cerebrum og lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering. MUGA eller ekkokardiografi før antracyklinholdig kemoterapi ved alder > 60 år eller mistanke om hjertesygdom.
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Yngre kvinder (<35 år) kan evt. før opstart af kemoterapi henvises til kryopræserving af ovarievæv. Der henvises til retningslinje på hematology.dk
Risikostratificering	FLIPI (alternativt FLIPI-2) udregnes for alle patienter med nedenstående faktorer: <ul style="list-style-type: none"> • Alder > 60 år • Stadium III-IV • LDH over øvre normalgrænse • Hgb < 7,5 mmol/l • Nodale sites > 4

Anbefaling 2: Primær behandling FL grad 1-3a lokaliseret sygdom (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium I-II	Stråleterapi 24 Gy [B] Anvendelse af PET/CT til stadietildeling [B]
Stadie I/II med stor tumorbyrde, ugunstige prognostiske faktorer eller hvor stråleterapi giver for høj toxicitet	Behandles som stadie III/IV

Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium III - IV, asymptomatisk (GELF-kriterier se under anbefaling 4)	Watch and Wait indtil symptomatisk sygdom [B]

Anbefaling 4: Primærbehandling FL grad 1-3a symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (styrke A)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium III-IV, symptomatisk (GELF-kriterier se nedenfor)	Immunkemoterapi med ét af følgende regimer: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin [A] • Rituximab-CVP [A] • Rituximab-CHOP [A]
Ældre og "skrøbelige"	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) [B] • Chlorambucil med eller uden rituximab [D] • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) [B]
Primær transformation	<ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP uden HDT (se DLBCL retningslinjer)

Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Primær behandling med R-CVP eller R-CHOP	R-vedligehold hver 2. måned i op til 2 år [B]
Primær behandling med R-Bendamustin	R-vedligehold kan ikke anbefales [A]
R-monoterapi	R-vedligehold i alt 4 gange hver 2. måned [B]

Anbefaling 6: Relapsbehandling FL grad 1-3a (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Asymptomatisk	Watch and Wait indtil symptomatisk sygdom [C]
Symptomatisk lavrisiko	<p>Immunkemoterapi med ét af følgende regimer (evt. gentage 1. linje regime ved remission >2 år, ellers skift til andet af nedenstående regimer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin [B] • Rituximab-CVP [B] • Rituximab-CHOP [B] <p>Ved mistænkt rituximab resistens (<6 måneders responsvarighed):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab kan udskiftes med obinutuzumab i ovenstående regimer [B] <p>Hvis der ikke er givet R-vedligeholdelse under 1. linjebehandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-vedligeholdelse hver 3. måned i 2 år [B]
Symptomatisk højrisiko	<p>Hvis POD24, gentagne relapser med høj FLIPI, og/eller transformation overvejes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDT og ASCT efterfulgt af 2 års R-vedligeholdelse [B] • Allotransplantation overvejes til yngre patienter med gentagne relapser eller ikke kemosensitiv sygdom eller relaps efter autolog transplantation [B]
Skrøbelige patienter der ikke tolererer kemoterapi eller kemorefraktær sygdom	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) [C] • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) [B]
Stråleterapi	<ul style="list-style-type: none"> • Lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) til lokaliseret lymfom [C]

Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Procedure
Responseevaluering efter afsluttet behandling	PET/CT 6-8 uger efter afslutning af kemoterapi eller 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling [B]
Patienter i CR efter systemisk behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis fortsat CR overvejes afslutning efter 5 år [C]
Non-CR patienter efter systemisk behandling	Behandling og kontrol individualiseres
Patienter i WW uden behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning efter 10 år [C]

Patienter efter kurativ intenderet stråleterapi	Klinisk opfølgning hver 6. måned det første år, herefter hver 12. måned og afslutning hvis recidivfri efter 3 år [D]
---	--

Anbefaling 8: Understøttende behandling

Antibiotika profylakse	Pneumocystil Jirovici Pneumoni (PJP) profylakse anvendes hos patienter i Bendamustin behandling, ved ældre patienter som fx modtager R-CHOP samt hos en del patienter i recidivbehandling, hvor risikoen for PCP-infektion vurderes at være forhøjet (C)
Herpes profylakse	Anvendelse af aciclovir profylakse anbefales til patienter i Bendamustin behandling, patienter i recidivbehandling og typisk hos patienter over 60 år hvor risikoen vurderes at være forhøjet (D).
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på overstået hepatitis B infektion monitoreres og behandles med forebyggende antiviral behandling jf. nationale/lokale guidelines, typisk i et samarbejde med den lokale gastroenterologiske eller infektionsmedicinske afdeling (A).
Kalk og D-vitamin	Tillæg af kalk og D-vitamin anbefales ved samtidig behandling med prednisolon (A)

2. Introduktion

Follikulært lymfom (FL) udgør i den danske lymfomdatabase, LYFO omkring 16% af non-Hodgkin lymfomer med en incidensrate på 4/100.000 (1). FL er dermed det hyppigste indolente B-celle lymfom og den næsthypigste af alle subtyperne i WHO-klassifikationen (2). FL graderes traditionelt i histologisk grad 1, 2, 3a og 3b ud fra forekomst af centroblaster (WHO). Grad 1 til 3a opfattes som det klassiske indolente FL. Grad 3b ligner klinisk, biologisk og prognostisk mere DLBCL (3). Medianalder ved diagnose er ca. 65 år (4). FL er en klinisk heterogen sygdom, men patienten præsenterer sig typisk med et eller flere tilfældigt fundne lymfomer, ofte udbredt i flere nodale lokalisationer (hals, mediastinum, aksiller, abdomen og lysker) uden andre symptomer i de tidlige faser af sygdommen. Knoglemarvsinvolvering og splenomegali er hyppigt. Anden ekstranodal sygdom er sjælden. Patienterne præsenterer sig typisk med et asymptomatisk og indolent klinisk billede. Ved stadietinddeling har langt hovedparten avanceret sygdomsstadie (st. III-IV). Overlevelsen har været stigende de seneste årtier (5) med en 10 års overlevelse på ca. 80% med lymfomprogression og især transformation som de primære dødsårsager (6). Patienterne kan ofte initialt observeres uden behandling, men forløbet er i øvrigt karakteriseret ved kortere og kortere remissioner efter gentagne behandlinger over mange år. Patienter med FL har en årlig risiko for transformation til diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) på ca. 2% med dårlig prognose (7,8).

Patologi

FL er et B-celle lymfom som udgår fra germinalcenterceller. De afficerede lymfeknunders arkitektur ændres og der ses et follikulært vækstmønster med størrelsesvarierende irregulære follikler. I folliklerne er der fravær af tingible body makrofager og mantlezonen er dårligt defineret. I reaktive follikler ses zoning af centroblaster og centrocytter. Dette ses ikke i FL hvor populationen i folliklerne er uniform og oftest domineres af centrocytter. Vækstmønsteret kan dog være en blanding af follikulær opbygning og mere diffus og i nogle tilfælde ses udelukkende et diffus vækstmønster. Graderingen af FL afhænger af hvor mange centroblaster, der kan identificeres per high power field. I henhold til disse kriterier inddeles FL histologisk i grad 1-3. Grad 3 opdeles endvidere i grad 3a og 3b. Grad 1-3a opfattes som det klassiske indolente FL med lav proliferationsrate i Ki67. Grad 3b er mere aggressivt, har sammenhængende sheets af centroblaster og ligner klinisk, cytogenetisk og prognostisk mere DLBCL. Hovedproblemet med denne gradering er først og fremmest interobservatørvariation. I ca. halvdelen af alle FL tilfælde ses knoglemarvsinvolvering på diagnosetidspunktet. FL celler lejr sig paratrabekulært og breder sig herfra ind i marvrummet. Immunhistokemisk udtrykker FL celler B-cellemarkører som CD19, CD20 og CD79 og herudover germinalcentermarkørerne CD10 og BCL6. Desuden udtrykker de BCL2. Det underliggende dendritiske netværk visualiseres i CD21 (eller CD23). FL celler udviser letkæde restriktion. Cytogenetisk karakteriseres FL ved t(14;18)(q32;q21) mellem IGH og BCL2 generne. I tillæg hertil ses genetiske ændringer i 90% af FL. Hyppigst involveres tab af 1q, 6q, 10q og 17p og tilkomst af kromosom 1, 6p, 7, 8, 12q, X og 18q. Et af de hyppigst afficerede områder er 1p36 som indeholder TNFRSF14 genet.

Formål

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

Patientgruppe

Alle patienter diagnosticeret med FL grad 1-3a. De sjældne pædiatriske former behandles i børneonkologisk regi. Patienter med grad 3b og transformation behandles i henhold til retningslinjen for behandling af DLBCL.

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

3. Grundlag

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling

Procedure	Beskrivelse
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen bør være stillet på repræsentativt biopsi materiale, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages.
Anamnese og objektiv undersøgelse	Der optages relevant anamnese og klinisk undersøgelse herunder vurdering af performance status (PS) og komorbiditet. Der foretages registrering af alle patologiske målelige parametre. Der lægges desuden vægt på symptomer og kliniske fund tydende på transformation herunder varighed og væksthastighed af lymfeknuder, samt tegn på ekstranodal involvering og B-symptomer.
Klinisk-kemisk undersøgelser	EVF, MCV, Hgb, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter, /INR, APTT, ALAT, BASP, Bilirubin, CRP, Kalium, Natrium, Kreatinin, Karbamid, LDH, Urat, Calcium-ion, IgG, IgA, IgM, M-komponent, TSH, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose
Andre blod- og urinprøver	Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab, DAT test, Urin-Glukose, Urin-Albumin
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT skanning med intravenøs og peroral kontrast
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" (www.lymphoma.dk)
Supplerende ad hoc undersøgelser	MR-skanning af cerebrum og lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering. MUGA eller ekkokardiografi før antracyklinholdig kemoterapi ved alder > 60 år eller mistanke om hjertesygdom.
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Yngre kvinder (<35 år) kan evt. før opstart af kemoterapi henvises til kryopræserving af ovarievæv. Der henvises til retningslinje på hematology.dk
Risikostratificering	FLIPI (alternativt FLIPI-2) udregnes for alle patienter med nedenstående faktorer: <ul style="list-style-type: none"> • Alder > 60 år • Stadium III-IV • LDH over øvre normalgrænse • Hgb < 7,5 mmol/l • Nodale sites > 4

Litteratur og evidensgennemgang

De diagnostiske kriterier for FL baserer sig på den opdaterede WHO-klassifikation fra 2017 (2). De såkaldte Lugano kriterier danner grundlag for ovenstående anbefalinger ved stadiestruktur herunder anvendelse af PET/CT til billeddiagnostik (9). Prognostiske faktorer baseres på udregning af FLIPI (10). Molekylære prognostika i tillæg til FLIPI (herunder m7-FLIPI) er endnu ikke anbefalet til daglig klinisk praksis (11). Anbefalingen af blodprøver er baseret på klinisk erfaring samt kravene til indtastning i den nationale kvalitetsdatabase LYFO.

Anbefaling 2: Primær behandling FL grad 1-3a lokaliseret sygdom (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium I-II	Stråleterapi 24 Gy [B] Anvendelse af PET/CT til stadiestruktur [B]
Stadie I/II med stor tumorbyrde, ugunstige prognostiske faktorer eller hvor stråleterapi giver for høj toxicitet	Behandles som stadie III/IV

Litteratur og evidensgennemgang

Ca. 10-15% har stadie I/II sygdom (12). Lokaliseret FL defineres typisk som stadie I eller II med sammenhængende involverede lokaliseringer. St. II synes at have dårligere prognose sammenlignet med stadium I (13). Sandt lokaliseret FL opfattes som en potentiel kurabel sygdom med stråleterapi (15) [B]. Flere randomiserede studier har bekræftet værdien af kurativt intenderet stråleterapi (13,15,16). Ca. 50% af strålebehandlede patienter med st. I-II FL er sygdomsfri efter 10 år (15,17). En nylig opgørelse fra British Columbia har bekræftet det kurative potentiale af stråleterapi til lokaliseret FL med en median overlevelse på 15 år (18). Værdien af PET til vurdering af sandt lokaliseret sygdom er vist i større studier (13,19) [B]. Stråledoser på 24 Gy giver identisk sygdomskontrol og mindre toxicitet sammenlignet med højere stråledoser (16,19-21) [B]. Der er ikke evidens for supplerende immunkemoterapi (22) [B]. Ved stadie I/II med høj tumorbyrde, ugunstige prognostiske faktorer eller hvor stråleterapi giver for høj toxicitet mod organer behandles som ved stadie III/IV (23).

Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium III - IV, asymptomatisk (GELF-kriterier se under anbefaling 4)	Watch and Wait indtil symptomatisk sygdom [B]

Litteratur og evidensgennemgang

”Watchful waiting” (WW) blev introduceret i præ-rituximab æraen, men betragtes fortsat som standard til asymptomatisk FL stadiet III/IV. WW paradigmet baseres på prospektive studier med randomisering mellem observation og behandling. Det er især studiet fra 2003 rapporteret af Ardeschna et al som ligger til grund, hvor randomisering mellem chlorambucil og WW ikke kunne påvise forskel i overlevelse efter median follow-up på 16 år (24) [B]. Brice et al rapporterede i 1997 et studie med non-bulky avanceret stadiet FL-patienter randomiseret til WW versus Prednimustin versus Interferon. Efter 45 mdr. median opfølgning var overlevelsen ikke signifikant forskellig mellem grupperne (25) [B]. I 1984 beskrev Horning & Rosenberg en population af indolente lymfomer, som initialt blev fulgt uden behandling. Frekvensen af transformation til diffus storcellet lymfom var ikke signifikant forskellig fra behandlede patienter og flere patienter havde spontan regression af FL (26).

Med tilgang af rituximab opstod muligheden for at tilbyde en lavtoxisk og kemofri behandling til asymptomatiske. Det har således været undersøgt, hvorvidt rituximab monoterapi kan forbedre prognosen. Ardeschna rapporterede i 2014 et 3-armet randomiseret studie med WW versus R-monoterapi uden vedligeholdelse versus R-monoterapi med vedligeholdelse. Armen med R-monoterapi uden vedligeholdelse blev præmaturlukket grundet dårlig rekruttering. Der var længere TTP og bedre QoL i armen med rituximab vedligeholdelse men ingen forskel i overlevelse (27). I et studie fra 2012 med FL lav tumorbyrde stadium III-IV fulgt med WW fandt man en FFP sammenlignelig med en prognostisk tilsvarende gruppe behandlet med rituximab (28) [C]. Der er på denne baggrund ikke afgørende evidens for aktuelt at ændre på WW paradigmet.

Anbefaling 4: Primærbehandling FL grad 1-3a symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (styrke A)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium III-IV, symptomatisk (GELF-kriterier se nedenfor)	Immunkemoterapi med ét af følgende regimer: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin [A] • Rituximab-CVP [A] • Rituximab-CHOP [A]
Ældre og "skrøbelige"	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) [B] • Chlorambucil med eller uden rituximab [D] • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) [B]
Primær transformation	<ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP uden HDT (se DLBCL retningslinjer)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad behandlingskriterier:

Der er defineret internationale kriterier for begrebet "symptomatisk" sygdom (høj tumorbyrde) herunder GELF kriterier som de mest anvendte (25). Ud fra disse kriterier defineres tumorbyrden ud fra tumorstørrelse (>7 cm), nodale lokalisationer (mere end 3 på >3 cm), B-symptomer, forhøjet LDH, symptomer fra splenomegali, organinvolvering, effusioner og cytopenier. Kriterierne har vundet udbredt anvendelse i både klinisk praksis og kliniske protokoller som hjælp til at vurdere tumorbyrde og behandlingsbehov. Sidstnævnte indebærer også en vurdering af patientens komorbiditet og egne ønsker, hvorfor anvendte behandlingskriterier skal ses som en vejledning og beslutning om behandling baseres på en individuel vurdering.

Ad responseevaluering:

Varetages med Lugano kriterier som standard (9). Værdien af Lugano kriterier med Deauville skalaen blev understreget i PRIMA og Gallium studierne (29,30). I henhold til DLG billeddiagnostiske guidelines udføres præ- og postterapi PET/CT med iv og peroral kontrast, mens interimskanningen udføres som en PET/lavdosis CT. Yderligere kvantitering af SUV eller total metabolisk tumorvolumen (TMTV) til måling af metabolisk respons er fortsat eksperimentel, hvilket vurdering af molekylært respons af MRD ligeledes er.

Ad immunkemoterapi:

Behandlingen af FL stadie III-IV er ikke kurativ. Forbedring af overlevelsen de seneste årtier er primært drevet af tilgangen til anti-CD20 behandling. Effekten af at tillægge rituximab til kemoterapi har været vist i flere randomiserede studier, som alle har vist forbedret responsrater og overlevelse (31-33) [A]. Der er aktuelt 3 regimer (R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin), som i DK fortsat anvendes som ligeværdige til 1. linjebehandling. Valg af kemoterapiregime baseres på en individuel vurdering baseret ud fra patientens alder, komorbiditet, performance status, toxicitet, sygdommens kliniske aggressivitet og patientens præferencer. Randomiserede studier har sammenlignet R-CHOP med R-Bendamustin med længere PFS og mindre toxicitet (neutropeni, neurotoxicitet, alopeci) i armen med R-Bendamustin, men uden forskel i overlevelsen (34,35). Andre studier har imidlertid givet bekymring i forhold til toxicitet relateret til Bendamustin (infektion og

sekundær malignitet især hos ældre patienter) (36). Flere studier har undersøgt obinutuzumab versus rituximab i kombination med ovenstående kemoterapiregimer. Disse tyder på, at tiden til progression forlænges men uden forskel i overlevelse og mere toxicitet forbundet med obinutuzumab (37,38). Derfor anbefales obinutuzumab ikke i forbindelse med 1. linjebehandling. Subkutan og intravenøs administration af rituximab opfattes som ligeværdige (39).

Ad rituximab monoterapi:

Flere studier har undersøgt effekt af R-monoterapi som 1. linje behandling (40-43). I SAKK studiet blev der givet 4 ugentlige standarddoser rituximab og hos patienter med minimum SD efterfulgt af en randomisering mellem observation og yderligere 4 standarddoser rituximab med 2 måneders interval (43). Der kunne påvises signifikant bedre EFS i sidstnævnte gruppe og 45% af patienter i R-vedligeholdelsesarmen forblev i remission efter 8 år. Fire ugentlige R + 4 R-vedligeholdelse med 2 måneders intervaller blev således anbefalet som potentiel 1. linjebehandling [B]. Forlængelse af rituximab vedligeholdelse til 5 år var uden yderligere effekt sammenlignet med 4 ugentlige R-behandlinger ved senere progression (44,45). To Nordiske studier viste tilsvarende effekt af rituximab monoterapi og for nogle patienters vedkommende suppleret med interferon (46). R-monoterapi er aldrig blevet direkte sammenlignet med R-kemoterapi men i en Nordisk retrospektiv opgørelse kunne man ikke påvise forskel i overlevelse (46).

Ad behandling til ældre og skrøbelige patienter:

Behandling af ældre og skrøbelige patienter er ofte en udfordring grundet dårlig performance status eller væsentlig komorbiditet. Til vurdering af patientens almene status er udviklet en lang række værktøjer herunder "Comprehensive Geriatric Assessment" (CGA) (47), CIRS, Charlson Comorbidity index, vurdering af ADL, m.m. Fælles for disse værktøjer er, at de kan være svære at indpasse i daglig klinisk praksis, samt at de ikke er valideret til lymfompatienter.

I Danmark er der en historisk tradition for anvendelse af peroral chlorambucil med eller uden rituximab som palliationsbehandling (48) [D]. Immunmodulerende behandling kombineret med rituximab har været undersøgt i flere studier. Kombinationen rituximab og lenalidomid (kaldet R2) viste i ALLIANCE fase II studiet en CR rate på 72% og 5 års overlevelse på 100% (49). I fase III studiet RELEVANCE med randomisering mellem R2 og immunkemoterapi var der ligeværdige responsrater og PFS (50) [B]. Lignende data er fundet i et studie fra SAKK gruppen (51). R2 regimet har i nævnte studier udvist en relativ mild toxicitetsprofil med lavere frekvens af neutropen febrilia. R2 regimet kan derfor anvendes som alternativ til immunkemoterapi ikke mindst til skrøbelige patienter, hvor kemoterapi ikke er hensigtsmæssig [B].

Ad højdosissterapi (HDT) med autolog stamcellestøtte (ASCT):

HDT som konsolidering i 1. linje har været undersøgt i flere studier. Der er ingen holdepunkter for forlænget OS ved HDT i forbindelse med 1. linje behandling af FL, som beskrevet i et Cochrane systemisk review fra 2012 (før rituximab æraen) (52) [B]. Gennemgående træk er længere remission, men HDT forbedrer ikke overlevelsen i prospektive studier (53,54). Samtidig er risikoen for sekundær malignitet herunder sekundær MDS og AML øget. Derfor bør HDT ikke indgå i 1. linjebehandling af FL. Patienter med primær transformation til DLBCL har en bedre prognose end patienter med en senere transformation (55). Der foreligger ikke studier, som evidens for HDT ved primær transformation, hvorfor denne gruppe anbefales behandlet med R-CHOP

alene [C] i henhold til DLBCL retningslinjer. Patienter med de novo transformation, som ikke opnår CR på R-CHOP, bør behandles som primær refraktær DLBCL i henhold til DLBCL retningslinjer.

Ad rituximab vedligeholdelsesbehandling:

Se under anbefaling 5.

Ad positiv hepatitis B serologi:

Her anbefales profylaktisk antiviral behandling op til 2 år efter sidste behandling med rituximab (56).

Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Primær behandling med R-CVP eller R-CHOP	R-vedligehold hver 2. måned i op til 2 år [B]
Primær behandling med R-Bendamustin	R-vedligehold kan ikke anbefales [A]
R-monoterapi	R-vedligehold i alt 4 gange hver 2. måned [B]

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes få randomiserede kliniske studier og de væsentligste er gennemgået nedenfor. Disse studier samt internationale guidelines fx ESMO-guidelines danner grundlaget for anbefalingen. I PRIMA studiet (57) [B] blev patienter i minimum PR efter R-kemoterapi (R-CVP og R-CHOP) randomiseret til vedligeholdelse med rituximab hver 2. måned i alt 12 gange versus ingen behandling. Der er ved 8 års opfølgning ingen overlevelsesgevinst ved vedligeholdelsesbehandlingen, men fortsat en tydelig signifikant forskel i PFS (58). Der kunne ikke påvises forskel i livskvalitet med eller uden R-vedligeholdelse. Data fra SAKK/35/03 studiet med R-vedligeholdelsesbehandling efter indledende R-monoterapi er beskrevet ovenfor. Der blev i sidstnævnte ikke fundet forskel i OS. I HUSOM studiet (59) [B] er rituximab vedligeholdelsesbehandling versus observation undersøgt hos patienter i PR eller CR efter enten R-CVP eller R-CHOP. Resultaterne er sammenlignelige med resultaterne i PRIMA studiet. Risikoen for transformation synes mindre, hvor der blev givet R-vedligehold i PRIMA-studiet. Transformationerne sker dog tidligt efter behandlingsophør (58% inden for det første år) (60). En stor retrospektiv analyse af >10.000 patienter indikerede flere transformationer blandt patienter, som ikke modtog rituximab vedligeholdelse (61). Overlevelsen var imidlertid ikke forskellig. I GALLIUM studiet (37) [B] er rituximab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med obinutuzumab. Der ses en trend i retning af signifikant længere PFS i obinutuzumab-armen, men heller ikke her forskel i OS. Ardeshna et al (27) [B] har undersøgt rituximab behandling hos patienter med FL med lav tumorbyrde og avanceret stadie. Der blev randomiseret mellem WW eller 4 rituximab behandlinger efterfulgt af WW eller 4 ugentlige rituximab behandlinger efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling hver 2 måned i to år. Reelt er undersøgelsen et studie, der sammenligner WW og rituximab. Der kunne i dette studie ikke påvises forskel i OS. Der foreligger ikke prospektive studier med rituximab som vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling med R-Bendamustin. Dette kan derfor ikke anbefales. I en retrospektiv opgørelse fandt man dog længere remission med R-vedligeholdelse sammenlignet med observation efter 4 serier R-Bendamustin (62).

Det bør, i samråd med patienten og dennes præferencer, afgøres hvorvidt der skal gives R-vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling. Beslutningen tages ud fra en individuel vurdering. For R-vedligeholdelsesbehandling taler muligheden for længerevarende remission, men også potentielt flere bivirkninger. Længere remission og tid til næste behandling kan være et relevant argument hos ældre, hvor man ønsker at undgå yderligere kemoterapi. Imod vedligeholdelsesbehandling taler en uændret OS, potentiel toxicitet samt ingen forskel i livskvalitetsdata.

Anbefaling 6: Relapsbehandling FL grad 1-3a (styrke B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Asymptomatisk	Watch and Wait indtil symptomatisk sygdom [C]
Symptomatisk lavrisiko	<p>Immunkemoterapi med ét af følgende regimer (evt. gentage 1. linje regime ved remission >2 år, ellers skift til andet af nedenstående regimer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin [B] • Rituximab-CVP [B] • Rituximab-CHOP [B] <p>Ved mistænkt rituximab resistens (<6 måneders responsvarighed):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab kan udskiftes med obinutuzumab i ovenstående regimer [B] <p>Hvis der ikke er givet R-vedligeholdelse under 1. linjebehandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-vedligeholdelse hver 3. måned i 2 år [B]
Symptomatisk højrisko	<p>Hvis POD24, gentagne relapser med høj FLIPI, og/eller transformation overvejes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDT og ASCT efterfulgt af 2 års R-vedligeholdelse [B] • Allotransplantation overvejes til yngre patienter med gentagne relapser eller ikke kemosensitiv sygdom eller relaps efter autolog transplantation [B]
Skrøbelige patienter der ikke tolererer kemoterapi eller kemorefraktær sygdom	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) [C] • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) [B]
Stråleterapi	<ul style="list-style-type: none"> • Lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) til lokaliseret lymfom [C]

Litteratur og evidensgennemgang

Ad udredning:

Hos alle patienter med mistanke om relaps/progression skal en ny biopsi fra velegnet lymfominvolveret område så vidt muligt tages med henblik på at verificere relaps/progression samt identificere eventuel transformation. PET/CT-skanning anbefales til stadietildeling ved relaps/progression. Den metaboliske aktivitet kan således vejlede i forhold til forekomst af eventuel transformation samt udpege foci med særlig høj aktivitet som vejledning til lokalisering for biopsi (9).

Ad behandlingsindikation:

Der er ingen evidens for at behandling bør institueres, før der foreligger symptomatisk sygdom. Der foreligger således ingen studier, hvor man direkte har sammenlignet observation med behandling. Data kommer fra retrospektive opgørelser, som gennemgået i review (8). Kriterier for symptomatisk sygdom og tumorbyrde er gennemgået under anbefaling 4. Vurdering af behandlingsindikation baseres på en individuel vurdering.

Ad behandlingsvalg og risikovurdering:

Der er ingen etableret behandlingsstandard ved symptomatisk relaps af FL. Protokollert behandling bør derfor altid eftersøges. Relapsbehandling planlægges individuelt. Der tages højde for patientens alder, komorbiditet, sygdommens kliniske aggressivitet, sygdommens risikoprofil, konsekvens af potentiel toxicitet samt patientens præferencer. Målsætningerne er primært længst mulig varighed af remission, mindst mulig toxicitet og bedst mulig livskvalitet. En undergruppe af FL-patienter (ca. 20%) har særlig dårlig prognose. Patienter tilhørende denne "højrisikogrupe" har typisk kort remission på 1. linjebehandling (<2 år), høj FLIPI og stor tumorbyrde (63). Behandlingsstrategi med nedenstående behandlingsmuligheder skal tage højde for patientens risikoprofil og prognose, herunder timing af højdosisterapi og allotransplantation til højrisikopatienter og undgå unødigt toxicitet til lavrisikopatienter.

Begrebet POD24 ("progression of disease within 24 months after first-line therapy") opfattes nu som en solid markør for OS. POD24 ses hos 20% af patienter behandlet med 1. linje R-CHOP med en markant dårligere overlevelse sammenlignet med non-POD24 patienter (63-65). Andre studier har imidlertid vist, at hos en større del af patienter med POD24 er sidstnævnte associeret med transformation (66). Der er ingen defineret standardbehandling af POD24. Evidensen for POD24 som prognostisk markør er imidlertid nu så tung, at den bør indgå i den samlede risikovurdering. Fokus fremadrettet er at identificere POD24 gruppen ved biomarkører på diagnostidspunkt samt at udvikle 1. linjebehandlinger, der reducerer forekomsten af POD24.

Ad immunkemoterapi:

Er det typiske valg som 2. linjebehandling. Ved langvarig remission (>2 år) efter 1. linjebehandling kan samme regime eventuelt gentages. I modsat fald benyttes ét af de øvrige regimer (eksempelvis R-Bendamustin hvis primært R-CVP eller R-CHOP og omvendt) [B].

Et studie med kombinationen obinutuzumab og kemoterapi viste responsrater på >90% ved relaps/refraktær FL (67). [B] I GADOLIN studiet blev patienter med rituximab refraktær sygdom randomiseret mellem Bendamustin og G-Bendamustin efterfulgt af G-vedligeholdelse. Studiet viste signifikant bedre overlevelse i G-Bendamustin armen (68) [B]. Regimet blev dog ikke godkendt af Medicinrådet som standardbehandling, da komparator (Bendamustin alene) ikke blev opfattet som svarende til dansk praksis. G-Bendamustin kan hos udvalgte patienter overvejes som bridging til allotransplantation.

Ad vedligeholdelsesbehandling med rituximab:

R-vedligeholdelse efter 2. linjebehandling er kun undersøgt hos patienter, der ikke fik rituximab som led i primærbehandlingen (69) [B]. For denne patientgruppe har en metaanalyse vist signifikant bedre PFS og OS efter R-vedligeholdelse (70). Der anbefales en pragmatisk tilgang med R-vedligeholdelse hver 3. måned i 2 år til patienter, der ikke modtog R-vedligeholdelse efter primærbehandling. Samme vedligeholdelsesregime er

vist at øge PFS hos patienter i remission efter højdosisterapi og autolog stamcelletransplantation og set i lyset af denne patientgruppes høje recidivrisiko anbefales vedligeholdelsesbehandling (71) [B].

Ad systemisk behandling uden kemoterapi:

Mono-rituximab blev testet i samme SAKK studie, hvor også behandlingsnaive blev inkluderet (43). Der blev givet 4 ugentlige standarddosis rituximab og hos patienter med minimum SD efterfulgt af randomisering mellem observation eller R-vedligeholdelse med 4 standarddoser med 2 måneders interval. Patienter med respons fastholdt for 35% vedkommende deres remission efter 8 år. Det må dog vurderes, at responsvarighed efter immunkemoterapi er længere på trods af der aldrig er gennemført en direkte sammenligning med R-monoterapi [C]. Hos rituximab refraktære patienter har obinutuzumab vist responsrate på 55% men af relativ kort varighed (72). Samlet set har monobehandling med monoklonalt anti-CD20 vist relativt lave responsrater og hos de fleste af kort varighed. Derfor kan behandlingen kun overvejes til skrøbelige lavrisikopatienter, som vurderes ikke at kunne tåle kemoterapi [C].

Lenalidomid i kombination med rituximab har vist responsrater på op til 70% og sammenlignet med R-monoterapi og lenalidomid monoterapi er der signifikant længere PFS men ingen signifikant forskel i OS (73, 74) [B]. Samlet set har kombinationen R2 vist relativ beskedne effekt i relapssituationen. Men behandlingen kan overvejes til skrøbelige lavrisikopatienter, som vurderes ikke at kunne tåle kemoterapi.

PI3K-hæmmeren idelalisib er godkendt til indikationen FL med minimum 2 recidiver på baggrund af et studie publiceret i NEJM med responsrate på 57% og median varighed af respons på 12.5 måneder (75). Studiepopulationen var en tungt behandlet patientgruppe. Idelalisib kan overvejes i udvalgte tilfælde især hos tungt behandlede patienter med dårligt respons på kemoterapi [B]. Behandlingen er dog ofte forbundet med alvorlig toxicitet (infektioner, pneumonitis, colitis) og bør derfor reserveres til udvalgte kemorefraktære patienter.

Bispecifikke antistoffer (BiTes) er rapporteret som præliminære data fra tidlige fase I studier med lovende responsrater (76). Foreløbig afventes resultater af større prospektive studier.

Ad stråleterapi:

Ældre studier fra Stanford havde indikeret at patienter med lokaliseret tilbagefald af FL uden behandling klarede sig lige så godt som patienter, der modtog radioterapi (77). Der er dansk tradition for at vælge kurativt intenderet stråleterapi til helt lokaliserede tilbagefald af primært lokaliseret FL. FL er yderst strålefølsomt og lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) kan med fordel også anvendes som pallierende behandling til patienter, som har mere udbredt sygdom men kun symptomer relateret til en enkelt lokalisering med responsrater på 82% (78) [C].

Ad højdosisterapi (HDT) med autolog stamcelletransplantation (ASCT):

Det anbefales at vurdere patienter med relaps af FL til HDT og ASCT, hvis de har kort remissionsvarighed på 1. linjebehandling (< 2 år, POD24), høj FLIPI, gentagne relapser og/eller transformation til DLBCL, idet denne gruppe har dårlig prognose på konventionel kemoterapi [B]. Ældre fase II studier og retrospektive opgørelser i præ-rituximab æraen indikerede lang PFS og OS ved HDT og ASCT hos 40% af patienter med god

performance status og kemosensitivt relaps (79-83). Det eneste randomiserede forsøg (CUP Trial) sammenlignede konventionel kemoterapi med HDT (84). Studiet viste en signifikant bedre PFS og OS i HDT-armen, men der blev ikke givet rituximab i kontrolarmen. I rituximab-æraen er disse resultater bekræftet, herunder vigtigheden af kemosensitiv sygdom før HDT og ASCT (85-91) [B]. Effekten af HDT er vist hos patienter med tidlig relaps af FL (< 2 års remission) (92-94), men i et studie, hvor der blev skelnet mellem patienter med og uden transformation ved relaps, kunne effekten kun observeres for patienter med transformation (60). [B] HDT må forventes at være forbundet med øget risiko for senere sekundær malignitet herunder sekundær MDS og AML.

Ad allogen stamcelletransplantation:

Det anbefales at foretage en individuel vurdering af patienter i forhold til kandidatur til allotransplantation (94-96). Yngre patienter med gentagne relapser og ikke kemosensitiv sygdom kandiderer især til allotransplantation [C]. Der foreligger ikke konkret evidens for at anbefale autolog versus allogen transplantation, men praksis er normalt at udføre HDT med ASCT ved kemosensitiv sygdom før en allogen transplantation.

Allogen transplantation med matched HLA-forligelig søskende eller MUD donor kan være et behandlingstilbud til den udvalgte patient (97). Allo transplantation med Reduced Intensity Chemotherapy (RIC) har sammenlignet med en myeloablative tilgang en betydelig lavere behandlingsrelateret mortalitet og er nu den foretrukne metode (98-101). En del studier har sammenlignet allogen med autolog transplantation uden påviselig forskel i OS (90,94,95). En retrospektiv analyse fandt dog signifikant højere 3 års overlevelse for autolog versus allogen transplantation (87% versus 61%) (102). Typisk er allotransplantation forbundet med høj behandlingsrelateret mortalitet og lav recidivrate, mens autolog transplanterede har en lavere behandlingsrelateret mortalitet og højere recidivrate (95).

Ad CD19 CAR-T celle terapi:

CD19 CAR-T celle terapi har vist lovende resultater hos patienter med relaps af FL. Et studie med 14 patienter viste en responsrate på 71% med bevaret respons hos 89% efter 29 måneder (103). På ASH 2020 blev præliminære data præsenteret fra et studie med 124 højrisiko FL relapspatienter. I studiet fandt man ORR og CR rater på hhv. 94% og 60% med bevaret respons hos 64% ved follow-up (104). Toxicitet i forhold til CRS og neurologi var acceptabel. Et andet studie præsenteret på ASH 2020 viste en CR-rate på 88% hos patienter med transformeret FL (105). Behandlingen er således yderst lovende ved FL, men foreløbig afventes yderligere data før implementering i DK.

Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Procedure
Responsevurdering efter afsluttet behandling	PET/CT 6-8 uger efter afslutning af kemoterapi eller 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling [B]
Patienter i CR efter systemisk behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis fortsat CR overvejes afslutning efter 5 år [C]
Non-CR patienter efter systemisk behandling	Behandling og kontrol individualiseres
Patienter i WW uden behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning efter 10 år [C]
Patienter efter kurativ intermitteret stråleterapi	Klinisk opfølgning hver 6. måned det første år, herefter hver 12. måned og afslutning hvis recidivfri efter 3 år [D]

Litteratur og evidensgennemgang

Rutinemæssig billeddiagnostik anbefales ikke i opfølgingsforløbet men ad hoc ved klinisk mistanke til progression og altid PET/CT ved transformationsmistanke. Evidensen for anvendelse af blodprøver ved klinisk stabil sygdom er beskedent. Man kan overveje rutineblodprøver inkl. immunglobuliner det første år efter systemisk behandling eller alene at anvende blodprøvekontrol til patienter, hvor der mistænkes progression. En del patienter har i perioder et mere komplekst billede, som ikke kan følges i et standardiseret opfølgingsforløb.

Anbefalingerne i denne retningslinje følger sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. opfølgning. Det er vores anbefaling, at der arbejdes hen imod en højere grad af individualiseret opfølgning ved denne sygdom, samt at der gives mulighed for at anvende PRO-data som et alternativ til klinisk kontrol og fremmøde (106).

Anbefaling 8: Understøttende behandling

Antibiotika profylakse	Pneumocystis Jirovici Pneumoni (PJP) profylakse anvendes hos patienter i Bendamustin behandling, ved ældre patienter som fx modtager R-CHOP samt hos en del patienter i recidivbehandling, hvor risikoen for PCP-infektion vurderes at være forhøjet (C)
Herpes profylakse	Anvendelse af aciclovir profylakse anbefales til patienter i Bendamustin behandling, patienter i recidivbehandling og typisk hos patienter over 60 år hvor risikoen vurderes at være forhøjet (D).
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på overstået hepatitis B infektion monitoreres og behandles med forebyggende antiviral behandling jf. nationale/lokale guidelines, typisk i et samarbejde med den lokale gastroenterologiske eller infektionsmedicinske afdeling (A).

Kalk og D-vitamin	Tillæg af kalk og D-vitamin anbefales ved samtidig behandling med prednisolon (A)
-------------------	---

Litteratur og evidensgennemgang

Risikoen for PJP er øget ved gentagne kemoterapibehandlinger ligesom det er velkendt at risikoen for PJP er øget ved anvendelse af glucocorticoider i behandlingsregimerne.

Herpes Zoster (HZV) ses hyppigere blandt cancer patienter som behandles med kemoterapi og for hæmatologiske cancers gælder det at odds ratioen for udvikling af HZV er særlig høj (107).

Det er velkendt at patienter med tidligere eller aktuel hepatitis B infektion har betydelig øget risiko for reaktivering ved behandling med kemoterapi og antistofbehandlinger (108).

Patienter, der modtager glucocorticoidholdig kemoterapi, har en markant øget risiko for osteoporose og knoglefrakturer. Der anbefales derfor indtagelse af calcium og vitamin D (109).

4. Referencer

1. Den landsdækkende lymfomdatabase (LYFO). Nationale Årsrapporter, Malignt lymfom og CLL. 2019.
2. Swerdlow H, Sohani AR, Pileri SA, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. 4th ed. 2017.
3. Horn H, Schmelter C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica* 2011; 96: 1327-34.
4. Junlen HR, Peterson S, Kimby E, et al. Follicular lymphoma in Sweden; nationwide improved survival in the rituximab era, particular in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia* 2015; 29: 668-76.
5. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013; 122: 981-7.
6. Sarkozy C, Maurer MJ, Link B, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol* 2019; 37: 144-52.
7. Madsen C, Pedersen MB, Vase MO, et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. *Annals of Oncol* 2015; 26: 393-9.
8. Cheah CY, Seymour JF. When to treat patients with relapsed follicular lymphoma. *Expert Review of Hematology* 2017; 10: 187-91.
9. 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: 3059-68.
10. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.
11. Huet S, Tesson B, Jais JP, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol* 2018; 19: 549-61.
12. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020; 95: 316-27.
13. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood* 2019; 133: 237-45.
14. Jacobson CA, Freedman AS. Early stage follicular lymphoma, current management and controversies. *Curr Opin Oncol* 2012;24: 475-9.
15. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2010; 116: 3843-51.
16. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010; 116: 3797-806.
17. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 928-34.
18. Lo AC, Campbell BA, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patients with limited-stage follicular lymphoma: update of a population-based study. *Blood* 2020; 136: 1006-10.
19. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 86-92.

20. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 457-63.
21. Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 49-58.
22. MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clinical Oncol* 2018; 36: 2918-25.
23. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3368-75.
24. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage nonHodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516-22.
25. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997; 15: 1110-7.
26. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984; 311: 1471-5.
27. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 424-35.
28. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in lowtumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3848-53.
29. Trotman J, Luminari S, Boussetta S et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicenter studies. *Lancet Haematol* 2014; 1: e17-27.
30. Trotman J, Davies A, Hiddemann W. Relationship between MRD and PET responses in previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 7557.
31. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
32. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
33. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-92.
34. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-10.
35. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle cell ymphoma with Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 984-91.
36. Gyan E, Sonet A, Brice P, et al. Bendamustine and rituximab in elderly patients with low-tumour burden follicular lymphoma. Results of the LYSA phase II BRIEF study. *Br J Haematol* 2018; 183: 76-86.

37. Marcus RE, Davies AJ, Ando K, et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. *Blood* 2016; 128: 6.
38. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2395-2404.
39. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Hematol* 2017; 4: e272-e282.
40. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001; 134: 960-9.
41. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-23.
42. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced stage, follicular lymphoma grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1103-8.
43. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4480-4.
44. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3096-102.
45. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016; 34: 495-500.
46. Lockmer S, Ostenstad B, Hagberg H, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol* 2019; 36: 3315-3323.
47. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018; 29: 544-62.
48. Martinelli G, Montoro J, Vanazzi A, et al. Chlorambucil-rituximab as firstline therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematol Oncol* 2015; 33: 129-35.
49. Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017; 28: 2806-12.
50. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 934-47.
51. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood* 2019; 134: 353-62.
52. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 1: CD007678.
53. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111: 4004-13.

54. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113: 995-1001.
55. Rusconi C, Anastasia A, Chiarenza A, et al. Outcome of transformed follicular lymphoma worsens according to the timing of transformation and the number of previous therapies. A retrospective multicenter study on behalf of Fondazione Italiani Linformi (FIL). *Br J Haematol* 2019; 185: 713-7.
56. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2765-72.
57. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42-51.
58. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2815-24.
59. Schneider T, Rosta A, Losonczy H, et al. Efficacy and Tolerability of a 2-Year Rituximab Maintenance Therapy in Patients with Advanced Follicular Lymphoma after Induction of Response with Rituximab-Containing First Line-Regimens (HUSOM Study). *Pathol Oncol Res* 2018; 24: 199-205.
60. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2575-82.
61. Federico M, Caballero B, Marcheselli L, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol* 2018; 5: e359-e67.
62. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2019; 184: 524-35.
63. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2516-22.
64. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical endpoint of poor survival in follicular lymphoma: results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) investigation using individual data from 5,453 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2017; 130: 412.
65. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2022; 139: 1684-93.
66. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood* 2019; 134: 761-4.
67. Radford J, Davies A, Carton G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013; 122: 1137-43.
68. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received Obinutuzumab plus bendamustine induction and Obinutuzumab maintenance in the the GADOLIN study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2259-66.
69. van Oers MH, Van Glabbeke M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2853-8.
70. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1799-1806.

71. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1624-30.
72. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Celigny P, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2920-26.
73. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1188-99.
74. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 3635-40.
75. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 1008-18.
76. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Subcutaneous epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile across relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: updated dose escalation data. *Blood* 2020; 136 (supplement 1): 45-6.
77. Mac Manus MP, Rainer Bowie CA, et al. What is the prognosis for patients who relapse after primary radiation therapy for early-stage low-grade follicular lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 365-71.
78. Russo AL, Chen YH, Martin NE, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-Hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 121-7.
79. Friedberg JW, Neuberg D, Gribben JG, et al. Autologous bone marrow transplantation after histologic transformation of indolent B cell malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 262-8.
80. Sabloff M, Atkins HL, Bence-Bruckler I, et al. A 15-year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed, and nontransformed follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 956-64.
81. Eide MB, Lauritzsen GF, Kvalheim G, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B-cell non-Hodgkin lymphomas. A Norwegian multicentre phase II study. *Br J Haematol* 2011; 152: 600-10.
82. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2554-9.
83. Cao TM, Horning S, Negrin RS, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic-cell transplantation for follicular lymphoma beyond first remission: the Stanford University experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 294-301.
84. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-27.
85. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 36-42.
86. Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *Br J Haematol* 2013; 163: 487-95.

87. Tarella C, Zanni M, Magni M, et al. Rituximab improves the efficacy of highdose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3166-75.
88. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3614-20.
89. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011; 96: 1128-35.
90. Villa D, Crump M, Panzarella T, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1164-71.
91. Jimenez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 1631-40.
92. Jimenez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. *Hematol Oncol* 2018; 36: 765-72.
93. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma* 2019; 60: 133-41.
94. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer* 2018; 124: 2541-51.
95. Robinson SP, Canales C, Luang JJ, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1409-14.
96. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013; 98: 1014-21.
97. Pulsoni A, Cappelli LV, Ballotta L, et al. Current and future therapeutic approaches for the treatment of follicular lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 931-41.
98. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667-78.
99. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3521-9.
100. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. T-cell-depleted reducedintensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3695-700.
101. Laport GG, Wu J, Logan B, et al. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1440-8.
102. Evens AM, Vanderplas A, LaCase AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013; 119: 3662-71.
103. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377: 2545-54.

104. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary analysis of Zuma-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 40-1.
105. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood* 2019; 134: 636-40.
106. Sommer M, Frandsen L, Jensen P, et al. Shared care follow-up of patients with B-cell neoplasms based on nurse-led telephone consultations and PRO-data: a feasibility study from the North Denmark Region. *BMC Health Serv Res* 2020; 20: 1047.
107. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, et al. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. *Br J Cancer* 2017; 116: 1643-51.
108. Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion. Dansk Selskab for Infektionsmedicin Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi.
<https://www.infmed.dk/site/tools/download.php?UID=8a805dc666d9b569d8aed7a70f309df2cfeaf6f4>
109. Eyre TA, Jensen P, Booth S, et al. Bone health and glucocorticoid-containing lymphoma therapy - a review of risk factors and preventative measures. *Br J Haematol* 2022 Mar 2. doi: 10.1111/bjh.18104. Online ahead of print.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (udført i marts 2022).

Litteraturgennemgang

Der er lagt vægt på review artikler og randomiserede studier med betydning for behandlingsvalg, hvor det har været tilgængeligt. Se søgestrategi i bilag 1.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af FL udvalget under DLG, tiltrådt i nuværende form af DLG plenum afholdt d. 4. maj 2022. Der er ud fra den angivne evidens vurderet fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger.

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

Den kliniske retningslinje har været forelagt den nationale lymfomgruppe DLG på plenummøde d. 4. maj 2022, hvor alle danske hæmatologiske afdelinger er repræsenteret.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i denne retningslinje vurderes at udløse betydende merudgift.

Forfattere og habilitet

Paw Jensen, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg, Region Nord

Ingen interessekonflikter

Ida Sillesen, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus, Region Midt

Ingen interessekonflikter

Maja Bech Juul, Hæmatologisk Afdeling, Odense, Region Syd

Ingen interessekonflikter

Lars Munksgaard, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde, Region Sjælland

Ingen interessekonflikter

Lars Møller Pedersen, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde, Region Sjælland (formand)

Ingen interessekonflikter

Torsten Holm Nielsen, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Ingen interessekonflikter

Michael Pedersen, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Ingen interessekonflikter

Louise Kristensen, Patologisk Afdeling, Odense, Region Syd

Ingen interessekonflikter

Mia Jelin, Patologisk Afdeling, Odense, Region Syd

Ingen interessekonflikter

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-overtilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer, inklusiv FL, registreres løbende i den landsdækkende kvalitetsdatabase LYFO. I årsrapporterne er indikatorerne udviklet til at monitorere udredning og behandling af sygdommen. Sammen med kræftpakkeforløbene visualiseres evt. forskelle de enkelte afdelinger imellem. DLG vurderer løbende behov for indikatorer. Det anbefales fortsat at monitorere overlevelsen og mortaliteten, idet de afspejler det samlede resultat af behandlingen på de enkelte afdelinger, og afvigelser har historisk set ført til audit af patientgrundlaget mhp. at evaluere om patienterne er behandlet efter gældende forskrifter.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Følgende søgestreng for årene 2018 til 2022 er benyttet i pubmed: "Follicular lymphoma"[ti] OR "FL"[ti] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Danish[lang]). Denne søgning resulterede i 238 referencer, hvoraf de referencer, som er relevante for aktuelle retningslinje, er udvalgt. Endvidere indgår flertallet af ældre referencer fra retningslinjens version 1.

Bilag 2 – Forkortelser

AML: Akut myeloid leukæmi

ASCT: Autolog stamcelle transplantation

CAR-T: Chimeric antigen receptor T-cell therapy

CHOP: Cyclofosfamid, adriamycin, oncovin, prednison

CR: Komplet respons

CT: Computed tomography

CVP: Cyclofosfamid, oncovin, prednisone

CRS: Cytokine release syndrome

DLCBL: Diffuse Large B-cell lymphoma

EFS: Event free survival

FL: Follikulært lymfom

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

G: Gazyvaro

GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires Criteria

HDT: Højdosist terapi med stamcelle støtte

Hgb: Hæmoglobin

HT: Histologisk transformation

LDH: Laktatdehydrogenase

MDS: Myelodysplastisk syndrome

MDT: Multidisciplinær team konference

MR: Magnetisk resonans scanning

MUD: Matched unrelated donor

MUGA: Multigated acquisition scan

ORR: Overall response rate

OS: overall survival

PET: positron-emission tomography

POD24: Progression of disease within 24 months

PFS: Progressionsfri overlevelse

PR: Partielt respons

QoL: Quality of Life

R: Rituximab

RIC: Reduced intensity chemotherapy

SD: Stable disease

TTF: Time to Treatment Failure

WW: Watch and Wait

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er

forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af

indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer. Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og

patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer. De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt

behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Retningslinjen indeholder, 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>.

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