



Follikulært lymfom

Version 3.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

10. december 2024 (DLG)

Administrativ godkendelse

10. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. maj 2026

INDEKSERING

Follikulært lymfom, DLG

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Introduktion	Opgraderet klassifikation iht. WHO 5th Edition
Anbefaling 1	Mindre revision af anbefalinger til udredningsprogram Mulighed for at udelade knoglemarvsundersøgelse til en undergruppe af patienter
Anbefaling 2	Lokaliseret sygdom: <ul style="list-style-type: none"> - Mulighed for stråleterapi med 4 Gy ved lokaliseret sygdom
Anbefaling 4	Avanceret sygdom primærbehandling: <ul style="list-style-type: none"> - Tabel revideret herunder at kemofri regimer (mono-rituximab og R2 regimet) nu står som ligeværdige valg i forhold til R-kemoregimer - GELF kriterier specificeret - Anbefalet dosering af R2 regimet specificeret - Chlorambucil udgår som anbefaling til 1. linje - Bispecifikke antistoffer nævnes som fremtidig lovende behandling
Anbefaling 5	R-vedligeholdelse efter primærbehandling: <ul style="list-style-type: none"> - R2 regime indført i tabel
Anbefaling 6	Relapsbehandling: <ul style="list-style-type: none"> - Tabel revideret herunder at kemofri regimer (mono-rituximab og R2 regimet) nu står som ligeværdige valg i forhold til R-kemoregimer - Chlorambucil indgår som palliativ mulighed - Vigtigheden af deltagelse i klinisk protokol fremhævet - Foreliggende data for anti-CD19 (tafasitamab), bispecifikke antistoffer og CAR-T er opdateret
Anbefaling 7	Kontrol efter behandling: <ul style="list-style-type: none"> - Mulighed for tidligere afslutning af kontrol hos patienter i længere remission - Anbefaling af alternative opfølgingsmetoder

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Anbefaling 1: Udredning og stadietinddeling	4
Anbefaling 2: Primær behandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) lokaliseret sygdom (B)	5
Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (B)	5
Anbefaling 4: Primærbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (A)	5
Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (B)	6
Anbefaling 6: Relapsbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) (B)	6
Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling	7
Anbefaling 8: Understøttende behandling	7
2. Introduktion	7
3. Grundlag	10
Anbefaling 1: Udredning og stadietinddeling	10
Anbefaling 2: Primær behandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) lokaliseret sygdom (B)	11
Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (B)	12
Anbefaling 4: Primærbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (A)	12
Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (B)	15
Anbefaling 6: Relapsbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) (B)	16
Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling	20
Anbefaling 8: Understøttende behandling	21
4. Referencer	23
5. Metode	32
6. Monitorering	34
7. Bilag	35
8. Om denne kliniske retningslinje.....	37

1. anbefalinger (Quick guide)

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling

Procedure	Beskrivelse
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen baseres på repræsentativt væv fra kirurgisk eksциionsbiopsi eller som minimum grovnålsbiopsi, 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, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose.
Andre blod- og urinprøver	Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab.
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT skanning.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	Indgår som standard i stadieinddeling. Kan eventuelt udelades hos patienter uden cytopenier, hvor udfald af knoglemarvsundersøgelse ikke får indflydelse på valg af behandling. For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til DLG's retningslinje for lymfomdiagnostik (www.lymphoma.dk).
Supplerende ad hoc undersøgelser	MR-skanning af neuroaksen og lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering. MUGA eller ekkokardiografi før antracyklinholdig kemoterapi eller mistanke om hjertesygdom.
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi rådgives om mulighed for nedfrysning af sæd. Yngre kvinder bør forud for opstart af kemoterapi informeres om mulighed for fertilitetsrådgivning herunder kryopræserving af ovarievæv.
Risikostratificering	FLIPI (alternativt FLIPI-2 eller PRIMA-PI) 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 (non-FLBCL) lokaliseret sygdom (B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium I og stadium II i naboregioner	Stråleterapi 24 Gy (B) PET/CT og knoglemarvsundersøgelse til stadietildeling (B)
Stadie I/II med stor tumorbyrde, sygdom i ikke-tilstødende regioner, eller hvor stråleterapi giver for høj toxicitet	Behandles som stadie III/IV

Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (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 (non-FLBCL) symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (A)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium III-IV, symptomatisk (GELF-kriterier se nedenfor)	Immun(kemoterapi) med ét af følgende regimer: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin (A) • Rituximab-CVP (A) • Rituximab-CHOP (A) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (A) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (B)
Primær transformation	<ul style="list-style-type: none"> • Se under 1. linje behandling i DLBCL retningslinjer)

Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (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 som udgangspunkt ikke anbefales (A)
R-monoterapi	R-vedligehold 4 gange hver 2. måned (B)
Rituximab-Lenalidomid (R2 regime)	R-vedligehold 12 gange hver 2. måned (B)

Anbefaling 6: Relapsbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) (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 >5 år, ellers skift til andet af nedenstående regimer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin (B) • Rituximab-CVP (B) • Rituximab-CHOP (B) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (C) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (B) <p>Ved mistænkt rituximab resistens (<6 måneders responsvarighed):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab kan overvejes udskiftet med obinutuzumab i ovenstående R-kemoregimer (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"> • Deltagelse i klinisk protokol hvis muligt • R-CHOP (eller induktionsregimer beskrevet i DLBCL retningslinje), HDT og ASCT evt. 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	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil kan overvejes

- Lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) til lokaliseret lymfom eller lymfombyrde koncentreret til især én lokalisation (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. Ved kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning efter 5 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 valaciclovir 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.
Kalk og D-vitamin	Tillæg af kalk og D-vitamin anbefales ved samtidig behandling med prednisolon (C)

2. Introduktion

Follikulært lymfom (FL) udgør i den danske lymfomdatabase, LYFO omkring 19% af non-Hodgkin lymfomer med en incidensrate på 4/100.000 (1). FL er dermed det hyppigste indolente B-celle lymfom og den

næsthøypigste af alle subtyperne i WHO-klassifikationen (2). FL graderes traditionelt i histologisk grad 1, 2, 3a og 3b ud fra forekomst af centroblaster (WHO) (2). Grad 1 til 3a opfattes som det klassiske indolente FL. Grad 3b ligner klinisk, biologisk og prognostisk mere DLBCL (3). I den nye WHO klassifikation er gradering ikke længere obligatorisk og grad 3b er nu klassificeret som "follicular large B-cell lymphoma" (FLBCL) (4). Medianalder ved diagnose er ca. 65 år (5). 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 (6) med en 10 års overlevelse på ca. 80% med lymfomprogression og især transformation som de primære dødsårsager (7). Den mediane overlevelse for patienter med FL formodes i nuværende tidsepoke at ligge over 20 år men uden plateau i overlevelseskurver (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 (8, 9). Patienter med tidlig progression under to år efter første linje behandling udgør en gruppe på ca. 20% med betydelig øget risiko for tidlig transformation og lymfomdød (10).

Patologi

FL er et B-celle lymfom som udgår fra germinalcenterceller. Ved det klassiske FL (cFL) er de afficerede lymfeknunders arkitektur ændret og der ses et follikulært vækstmønster med størrelsesvarierende irregulære follikler. I folliklerne er der fravær af "tingible body" makrofager og mantle zonen 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.

Tidligere anvendtes gradering af FL efter hvor mange centroblaster der kan identificeres per high power field. I henhold til disse kriterier inddeltes FL histologisk i grad 1-3 (2). Grad 3 opdeltes endvidere i grad 3a og 3b (3). Grad 1-3a opfattes som det klassiske indolente FL (cFL) med lav proliferationsrate i Ki67. Grad 3b omtales nedenfor. Denne gradering er forbundet med en del usikkerhed pga interobservervariation. Derudover er der ingen statistisk signifikant forskel i prognosen mellem FL grad 1 og 2 sammenlignet med FL grad 3, og FL grad 3 ligner FL grad 1 og 2 biologisk med hensyn til immunhistokemisk reaktion og genetik. På den baggrund benævnes FL grad 1-3 nu cFL, og gradering er frivillig (4). Størstedelen af FL (90%) er cFL.

I ca halvdelen af alle FL cases ses knoglemarvsinvolvering på diagnosetidspunktet. FL celler lejrer sig paratrækulært og breder sig herfra ind i marvrummet.

Immunhistokemisk udtrykker FL celler B-cellemarkører som CD19, CD20, CD22, CD79a og PAX5 og herudover germinalcentermarkørerne CD10, BCL6, GCET1 og LMO2. 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. Follikulært storcellet lymfom, FLBCL (tidligere FL grad 3b) har et follikulært vækstmønster hvor folliklerne er opbygget af sheets af centroblastære celler med fravær af centrocytter. FLBCL ligner DLBCL biologisk. Ved diagnostik af FLBCL bør DLBCL udelukkes hvorfor diagnosen bør stilles på sufficient biopsimateriale. Man bør

undersøge for BCL6 og MYC rearrangementer og udføre IRF4(MUM1) FISH, hvis der er kraftig IRF4(MUM1) ekspresion.

FL med diffust vækstmønster dFL karakteriseres ved et diffust vækstmønster med en blanding af centroblaster og centrocytter, ekspresion af CD23 og fravær af t(14;18)(q32;21). Der ses intet dendritisk netværk, den immunhistokemiske ekspresion af BCL2 er svag til negativ og CD10 kan være negativ. Der ses oftere mutationer i STAT6 i dFL end cFL selvom det ikke er specifikt.

FL med "unusual cytological features" karakteriseres ved at være opbygget af mellemstore celler med immaturlt blastoidt kromatin i kernerne. Proliferationsraten i ki67 er højere end ved cFL og ofte ses IRF4 (MUM1) positivitet. BCL2 rearrangement er mindre hyppigt.

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 follikulært lymfom. De sjældne pædiatriske former behandles i børneonkologisk regi. Patienter med grad 3b (follicular large B-cell lymphoma) 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 baseres på repræsentativt væv fra kirurgisk eksscisionsbiopsi eller som minimum grovnålsbiopsi, 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, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose.
Andre blod- og urinprøver	Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab.
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT skanning.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	Indgår som standard i stadieinddeling. Kan eventuelt udelades hos patienter uden cytopenier, hvor udfald af knoglemarvsundersøgelse ikke får indflydelse på valg af behandling. For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til DLG's retningslinje for lymfomdiagnostik (www.lymphoma.dk).
Supplerende ad hoc undersøgelser	MR-skanning af neuroaksen og lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering. MUGA eller ekkokardiografi før antracyklinholdig kemoterapi eller mistanke om hjertesygdom.
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi rådgives om mulighed for nedfrysning af sæd. Yngre kvinder bør forud for opstart af kemoterapi informeres om mulighed for fertilitetsrådgivning herunder kryopræserving af ovarievæv.
Risikostratificering	FLIPI (alternativt FLIPI-2 eller PRIMA-PI) 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 2022 (4). De såkaldte Lugano kriterier danner grundlag for ovenstående anbefalinger ved stadienddeling herunder anvendelse af PET/CT til billeddiagnostik (11). Prognostiske faktorer anvendes til udregning af FLIPI (12). Molekylære prognostika i tillæg til FLIPI (herunder m7-FLIPI) er ikke anbefalet til daglig klinisk praksis (13). 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 (non-FLBCL) lokaliseret sygdom (B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium I og stadium II i naboregioner	Stråleterapi 24 Gy (B) PET/CT og knoglemarvsundersøgelse til stadienddeling (B)
Stadie I/II med stor tumorbyrde, sygdom i ikke-tilstødende regioner, eller hvor stråleterapi giver for høj toxicitet	Behandles som stadie III/IV

Litteratur og evidensgennemgang

Ca. 10-15% har stadie I/II sygdom (14). Lokaliseret FL defineres typisk som stadie I eller II med sammenhængende involverede lokaliseringer. St. II synes at have dårligere prognose sammenlignet med stadium I (15). Sandt lokaliseret FL opfattes som en potentiel kurabel sygdom med stråleterapi (16) [B]. Flere randomiserede studier har bekræftet værdien af kurativt intenderet stråleterapi (15-18). Ca. 50% af strålebehandlede patienter med st. I-II FL er sygdomsfri efter 10 år (16, 19). En nylig opdateret opgørelse fra British Columbia har bekræftet det kurative potentiale af stråleterapi til lokaliseret FL, hvor 43% af patienterne var uden lymfomrelaps efter 15 år (20). Værdien af PET til vurdering af sandt lokaliseret sygdom er vist i større studier (15, 21) [B]. Stråledoser på 24 Gy giver identisk sygdomskontrol og mindre toxicitet sammenlignet med højere stråledoser (18, 21-23) [B]. Reduceret stråledosis på 4 Gy medfører moderat mindre lokal sygdomskontrol, men kan overvejes hos skrøbelige patienter eller hvor lokalisering giver høj risiko for stråletoxicitet (20) [B]. Der er ikke tilstrækkelig evidens for supplerende immunkemoterapi (24) [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 (25).

Anbefaling 3: Primærbehandling FL grad 1-3a (non-FLBCL) asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (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 stadie 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 (26) [B]. Brice et al rapporterede i 1997 et studie med non-bulky avanceret stadie FL-patienter randomiseret til WW versus Prednimustin versus Interferon. Efter 45 mdr. median opfølgning var overlevelsen ikke signifikant forskellig mellem grupperne (27) [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 (28).

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 (29). 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 (30) [C]. Der er på denne baggrund ikke afgørende evidens for aktuelt at ændre på WW paradigmet.

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

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	Behandling
Stadium III-IV, symptomatisk (GELF-kriterier se nedenfor)	Immun(kemoterapi) med ét af følgende regimer: <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin (A) • Rituximab-CVP (A) • Rituximab-CHOP (A) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (A) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (B)

Primær transformation

- Se under 1. linje behandling i 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 (27). 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.

GELF kriterier og lignende inklusionskriterier anvendt i kliniske studier definerer symptomatisk sygdom/høj tumorbyrde som en eller flere af følgende faktorer:

- Tumorstørrelse (nodal eller ekstranodal) >7 cm
- Nodale lokalisationer (mere end 3 på >3 cm)
- B-symptomer
- Sygdomsbetinget forhøjelse af LDH eller beta-2 mikroglobulin
- Symptomer fra splenomegali
- Organinvolvering med risiko for organskade eller -kompression
- Effusioner
- Leukæmisering ($> 5 \times 10^9$ cirkulerende maligne celler/L)
- Cytopenier der tilskrives FL (neutrofile $< 1,0 \times 10^9/L$ eller trombocytter $< 100 \times 10^9/L$, hgb $< 6,2$ mmol/L).

Ad responseevaluering:

Varetages med Lugano kriterier som standard (11). Værdien af Lugano kriterier med Deauville skalaen blev understreget i PRIMA og Gallium studierne (31, 32). I henhold til DLG billeddiagnostiske guidelines udføres præ- og postterapi PET/CT, mens interimskanningen kan udelades, hvis der ud fra en klinisk vurdering er respons på behandlingen. 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. Metabolisk komplet respons på postterapi PET er en stærk indikator for tid til progression og død som vist i en subanalyse af PRIMA studiet (33).

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 (34-36) [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 (37, 38). Andre studier har imidlertid givet bekymring i forhold til toxicitet relateret til Bendamustin (infektion og sekundær malignitet især hos ældre patienter) (39). 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 (40, 41). Derfor anbefales obinutuzumab ikke i forbindelse med 1. linjebehandling. Subkutan og intravenøs administration af rituximab opfattes som ligeværdige (42, 43) [A].

Ad kemofri behandling:

Flere studier har undersøgt effekt af R-monoterapi som 1. linje behandling (44-47). 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 (47). 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 (48, 49). To Nordiske studier viste tilsvarende effekt af rituximab monoterapi og for nogle patienters vedkommende suppleret med interferon (50). R-monoterapi er aldrig blevet direkte sammenlignet med R-kemoterapi men i en Nordisk retrospektiv opgørelse kunne man ikke påvise forskel i overlevelse (50). På den baggrund er R-monoterapi et vigtigt alternativ til R-kemo regimer ikke mindst til skrøbelige og ældre patienter.

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% (51). I fase III studiet RELEVANCE med randomisering mellem R2 og immunkemoterapi var der ligeværdige responsrater og PFS (52) [A]. I en nylig opdatering med 6 års opfølgning var mål for effekt og sikkerhed fortsat sammenlignelige mellem R2 og R-kemoregimer (53). Lignende data er fundet i et studie fra SAKK gruppen (54). R2 regimet har i nævnte studier udvist en relativ mild toxicitetsprofil med lavere frekvens af neutropen febrilia. R2 regimet kan derfor anvendes som ligeværdigt alternativ til immunkemoterapi ikke mindst hvor kemoterapi ikke er hensigtsmæssig [A].

R2 regimet er administreret forskelligt i de enkelte studier. Den tungeste evidens for 1. linjebehandling er det randomiserede fase III studie RELEVANCE, hvor doseringen var:

- 18 serier á 28 dage
- Lenalidomid 20 mg dag 2-22 i serie 1-6. Hvis herefter CR 10 mg dag 2-22 i resterende serier. Hvis non-CR 20 mg dag 2-22 op til 6 serier indtil CR, herefter 10 mg dag 2-22 i resterende serier. Tromboseprofylakse anbefales.
- Rituximab 375 mg/m² dag 1+8+15+22 i serie 1, dag 1 i serie 2-6, herefter dag 1 i hver 2. serie i serie 7-18.

Tidlige data for bispecifikke antistoffer i 1. linjebehandling har vist lovende resultater. I et studie med mosunetuzumab til tidligere ubehandlet FL blev der påvist en ORR på 96% og CR

rate på 81% (55). Der afventes data fra igangværende klinisk randomiserede studier, hvor også danske centre deltager.

Ad højdosisterapi (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) (56) [B]. Gennemgående træk er længere remission, men HDT forbedrer ikke overlevelsen i prospektive studier (57, 58). 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 (59). 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 (60).

Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling FL grad 1-3a (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 som udgangspunkt ikke anbefales (A)
R-monoterapi	R-vedligehold 4 gange hver 2. måned (B)
Rituximab-Lenalidomid (R2 regime)	R-vedligehold 12 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 (61) [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 (62). 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 (63) [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-vedligeholdelse i PRIMA-studiet. Transformationerne sker dog tidligt efter behandlingsophør (58% inden for det første år) (64). En stor retrospektiv analyse af >10.000 patienter indikerede flere transformationer blandt patienter, som ikke modtog rituximab vedligeholdelse (65). Overlevelsen var imidlertid ikke forskellig. I GALLIUM studiet (40) [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. Ardeshtna et al (29) [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. Der er derfor som udgangspunkt ikke evidens for denne indikation. Dog fandt man i en retrospektiv opgørelse længere remission med R-vedligeholdelse sammenlignet med observation efter 4 serier R-Bendamustin (66).

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 (non-FLBCL) (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 >5 år, ellers skift til andet af nedenstående regimer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab-Bendamustin (B) • Rituximab-CVP (B) • Rituximab-CHOP (B) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (C) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (B) <p>Ved mistænkt rituximab resistens (<6 måneders responsvarighed):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab kan overvejes udskiftet med obinutuzumab i ovenstående R-kemoregimer (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"> • Deltagelse i klinisk protokol hvis muligt • R-CHOP (eller induktionsregimer beskrevet i DLBCL retningslinje), HDT og ASCT evt. efterfulgt af 2 års R-vedligeholdelse (B) • Allotransplantation overvejes til yngre patienter med gentagne relapser eller ikke kemosen sensitiv sygdom eller relaps efter autolog transplantation (B)
Skrøbelige patienter	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil kan overvejes • Lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) til lokaliseret lymfom eller lymfombyrde koncentreret til især én lokalisation (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 lokalisation for biopsi (11).

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 (9). 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 herunder tumorbyrde, tidligt versus sent relaps, 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 "højrisikogruppe" har typisk kort remission på 1. linjebehandling (<2 år), høj FLIPI og stor tumorbyrde (67). Behandlingsstrategi med nedenstående behandlingsmuligheder skal tage højde for patientens risikoprofil og prognose, herunder timing af højdosis terapi 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 (68). POD24 ses hos 20% af patienter behandlet med 1. linje R-CHOP med en markant dårligere overlevelse sammenlignet med non-POD24 patienter (10, 67, 68). Andre studier har vist, at hos en

større del af patienter med POD24 er sidstnævnte associeret med transformation (69). 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 kunne identificere POD24 gruppen ved biomarkører på diagnosetidspunkt samt at udvikle 1. linjebehandlinger, der reducerer forekomsten af POD24.

Ad immunkemoterapi:

Er historisk set det typiske valg som 2. linjebehandling. Ved langvarig remission (>5 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].

I GAUDI studiet blev R/R FL patienter behandlet med kombinationen obinutuzumab og kemoterapi visende responsrater på >90% (70) [B]. I GADOLIN studiet blev patienter med rituximab refraktær sygdom randomiseret mellem Bendamustin og G-Bendamustin efterfulgt af G-vedligeholdelse (71). Studiet viste signifikant bedre overlevelse i G-Bendamustin armen [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 (72, 73). Da stort set alle patienter modtager rituximab i 1. linje er R-vedligeholdelse efter 2. linjebehandling ikke længere relevant. Rituximab vedligeholdelse er vist at øge PFS hos patienter i remission efter højdosisterapi og autolog stamcelletransplantation og set i lyset af denne patientgruppes høje recidivrisiko kan vedligeholdelsesbehandling overvejes (74) [B].

Ad systemisk behandling uden kemoterapi:

Mono-rituximab blev testet i samme SAKK studie, hvor også behandlingsnaive blev inkluderet (47). Der blev givet 4 ugentlige standarddoser rituximab og hos patienter med minimum SD 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 antages, 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 i GAUGIN studiet vist responsrate på 55% men af relativ kort varighed (75). Samlet set har monobehandling med monoklonalt anti-CD20 vist relativt lave responsrater og hos de fleste af kort varighed. Derfor er behandlingen især egnet til lavrisikopatienter eller skrøbelige patienter, som vurderes ikke at kunne tåle kemoterapi [C].

Lenalidomid i kombination med rituximab har i AUGMENT og ALLIANCE studierne 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 (76, 77) [B]. R2 regimet har ikke været sammenlignet "head to head" med R-kemoregimer. På de foreliggende data kan behandlingen kan overvejes til især lavrisikopatienter eller skrøbelige patienter, som vurderes at være mindre egnet til kemoterapi. R2 regimet er administreret forskelligt i de enkelte studier. Den tungeste evidens for relapsbehandling er det randomiserede fase III studie AUGMENT, hvor doseringen var:

- 12 serier á 28 dage.
- Lenalidomid 20 mg dag 1-21 i hver serie. Tromboseprofylakse anbefales.
- Rituximab 375 mg/m² dag 1+8+15+22 i serie 1, dag 1 i serie 2-5.

Data fra inMIND studiet med randomisering +/- tafasitamab i tillæg til R2 er præsenteret på ASCO 2022 og forventes opdateret på ASH 2024 (78). De præmature data viser lovende resultater på alle responsparametre herunder en trend mod bedre OS og sammenlignelig toxicitet i de to arme, men mere modne data afventes. Studiet er det første, som kombinerer anti-CD19 og anti-CD20.

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 (79). Studiepopulationen var en tungt behandlet patientgruppe. Behandlingen er dog ofte forbundet med alvorlig toxicitet (infektioner, pneumonitis, colitis) og firmaet har trukket indikationen R/R FL tilbage. Behandlingen bør derfor reserveres til udvalgte kemorefraktære patienter, hvor andre muligheder er udtømte [B].

Effekten af bispecifikke antistoffer hos patienter med R/R FL er rapporteret i flere fase I og II studier (80-82). Foreløbige data viser høje responsrater med CR hos ca. 60% af disse tungt behandlede patienter. Behandlingen har vist acceptabel toxicitet med få tilfælde af grad 3-4 CRS og ICANS ekstremt sjældent forekommende. Behandlingen således yderst lovende, men foreløbig afventes længere opfølgning.

CAR-T celle terapi har også vist lovende resultater hos patienter med relaps af FL. Der foreligger data fra tre single-arm multicenterstudier – ZUMA-5, ELARA og TRANSCEND-FL (83-85). Studierne har vist sammenlignelige data for responsrater og sikkerhed. OOR er rapporteret fra 86% til 97% og CR rater fra 68% til 94%. CRS forekommer hos ca. halvdelen af patienter, men frekvensen af grad 3-4 CRS er kun fundet hos ca. 3%. ICANS grad 3-4 blev ligeledes kun rapporteret hos ca. 3%. Sene relapser efter opnåelse af CR synes at være sjældent. Foreløbig afventes mere modne data med længere opfølgning.

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 (86). 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% (87) [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 og vil sjældent opnå langtidsremission 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 (88-92). Det eneste randomiserede

forsøg (CUP Trial) sammenlignede konventionel kemoterapi med HDT (93). 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 (94-100) [B]. Effekten af HDT er vist hos patienter med tidlig relaps af FL (< 2 års remission) (101-103), men i et studie, hvor der blev skelnet mellem patienter med og uden transformation ved relaps, kunne effekten kun observeres for patienter med transformation (64) [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 (103-105). 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 (106). Allo transplantation med Reduced Intensity Chemotherapy (RIC) har sammenlignet med en myeloablative tilgang en betydelig lavere behandlingsrelateret mortalitet og er nu den foretrukne metode (107-110). En del studier har sammenlignet allogen med autolog transplantation uden påviselig forskel i OS (99, 103, 104). En retrospektiv analyse fandt dog signifikant højere 3 års overlevelse for autolog versus allogen transplantation (87% versus 61%) (111). Typisk er allotransplantation forbundet med høj behandlingsrelateret mortalitet og lav recidivrate, mens autolog transplanterede har en lavere behandlingsrelateret mortalitet og højere recidivrate (104). Fremadrettet vil begge typer transplantation få en mindre fremtrædende rolle, når CAR-T og bispecifikke antistoffer forventeligt vil indgå i behandlingen.

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. Ved kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning efter 5 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)

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 andre opfølgingsmetoder herunder PRO-data som et alternativ til klinisk kontrol og fremmøde (112).

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

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 (113).

Det er velkendt at patienter med tidligere eller aktuel hepatitis B infektion har betydelig øget risiko for reaktivering ved behandling med kemoterapi og antistofbehandlinger (114).

Patienter, der modtager glucocorticoidholdig kemoterapi, har en markant øget risiko for osteoporose og knoglefrakturer. Der anbefales derfor indtagelse af calcium og vitamin D (115).

4. Referencer

1. Brown P, Madsen J, Jørgensen J, Kamper P, Dessau-Arp A, Clausen MR, et al. Malignt Lymfom og CLL - National årsrapport. 2019.
2. Swerdlow H, Sohani AR, Pileri SA, Harris NL, Jaffe ES, Stein H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. 4 ed2017.
3. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011;96(9):1327-34.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC Publications; 2024.
5. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia*. 2015;29(3):668-76.
6. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013;122(6):981-7.
7. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, 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(2):144-52.
8. Madsen C, Pedersen MB, Vase MO, Bendix K, Moller MB, Johansen P, et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(2):393-9.
9. Cheah CY, Seymour JF. When to treat patients with relapsed follicular lymphoma. *Expert review of hematology*. 2017;10(3):187-91.
10. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, 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(11):1684-93.
11. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
12. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
13. Huet S, Tesson B, Jais JP, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, 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. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):549-61.
14. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020;95(3):316-27.
15. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, Chelius M, Chau K, Balogh A, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood*. 2019;133(3):237-45.
16. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. 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(16):3843-51.
17. Jacobson CA, Freedman AS. Early stage follicular lymphoma, current management and controversies. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):475-9.

18. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3797-806.
19. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, 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(3):928-34.
20. Lo AC, Campbell BA, Pickles T, Aquino-Parsons C, Sehn LH, Connors JM, et al. Long-term outcomes for patients with limited-stage follicular lymphoma: update of a population-based study. *Blood*. 2020;136(8):1006-10.
21. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92.
22. Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):332-40.
23. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, 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(1):49-58.
24. MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, Macann A, Davis S, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2918-25.
25. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3368-75.
26. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9383):516-22.
27. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1110-7.
28. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *The New England journal of medicine*. 1984;311(23):1471-5.
29. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):424-35.
30. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(31):3848-53.
31. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, 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 multicentre studies. *Lancet Haematol*. 2014;1(1):e17-27.
32. Trotman J, Davies A, Hiddemann W, Hoster E, Marcus R, Schmidt C, et al. Relationship between MRD and PET responses and PFS in previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):7557-.
33. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in

- follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3194-200.
34. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23.
 35. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, 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(12):3725-32.
 36. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1986-92.
 37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, 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 (London, England)*. 2013;381(9873):1203-10.
 38. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-91.
 39. Gyan E, Sonet A, Brice P, Anglaret B, Laribi K, Fruchart C, 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(1):76-86.
 40. Marcus RE, Davies AJ, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen CJ, 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(22):6-.
 41. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, 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(23):2395-404.
 42. Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e272-e82.
 43. Cartron G, Bachy E, Tilly H, Daguindau N, Pica GM, Bijou F, et al. Subcutaneous rituximab induction followed by short rituximab maintenance to improve progression-free survival in patients with low-tumor burden follicular lymphoma: Final results of FLIRT phase III trial, a LYSA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16_suppl):7512-.
 44. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, 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;97(1):101-6.
 45. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, 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(12):4416-23.

46. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, Geyer S, Kurtin PJ, Friedenberg WR, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1103-8.
47. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(29):4480-4.
48. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(28):3096-102.
49. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(5):495-500.
50. Lockmer S, Ostenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson AS, Wahlin BE, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;JCO1800262.
51. Martin P, Jung SH, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T, 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(11):2806-12.
52. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *The New England journal of medicine.* 2018;379(10):934-47.
53. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, et al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R(2)) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3239-45.
54. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Østenstad B, Mey UJM, Rauch D, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood.* 2019;134(4):353-62.
55. Falchi L, Okwali M, Ghione P, Owens C, Hamlin PA, Lue JK, et al. Subcutaneous (SC) Mosunetuzumab (mosun) As First-Line Therapy for Patients (pts) with High Tumor-Burden Follicular Lymphoma (FL): First Results of a Multicenter Phase 2 Study. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):604-.
56. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. 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.
57. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIIL 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(8):4004-13.
58. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, et al. High-dose therapy followed by autologous purged 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(5):995-1001.
59. Rusconi C, Anastasia A, Chiarenza A, Marcheselli L, Cavallo F, Rattotti S, et al. Outcome of transformed follicular lymphoma worsens according to the timing of transformation and to the number of

- previous therapies. A retrospective multicenter study on behalf of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol*. 2019;185(4):713-7.
60. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(22):2765-72.
 61. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, 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 (London, England)*. 2011;377(9759):42-51.
 62. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, 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(31):2815-24.
 63. Schneider T, Rosta A, Losonczy H, Radvanyi G, Ujj G, Egyed M, 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). *Pathology oncology research : POR*. 2018;24(2):199-205.
 64. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2575-82.
 65. Federico M, Caballero Barrigon MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *The Lancet Haematology*. 2018;5(8):e359-e67.
 66. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(4):524-35.
 67. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(23):2516-22.
 68. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, Salles G, Hoster E, Herold M, 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.
 69. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, Savage KJ, Villa DR, Scott DW, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*. 2019;134(9):761-4.
 70. Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood*. 2013;122(7):1137-43.
 71. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, 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 GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2259-66.
 72. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf 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(17):2853-8.

73. Vidal L, Gaffer-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, 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(23):1799-806.
74. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, 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(13):1624-30.
75. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, Thieblemont C, Lamy T, Tilly H, et al. Obinutuzumab (GA101) in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Results From the Phase II GAUGUIN Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(23):2920-6.
76. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, 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(14):1188-99.
77. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, 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(31):3635-40.
78. Sehn LH, Hübel K, Luminari S, Salar A, Wahlin BE, Gopal AK, et al. inMIND: A phase 3 study of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab versus placebo plus lenalidomide and rituximab for relapsed/refractory follicular or marginal zone lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):TPS7583-TPS.
79. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *The New England journal of medicine.* 2014;370(11):1008-18.
80. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau MED, 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.
81. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-65.
82. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024;11(8):e593-e605.
83. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood.* 2024;143(6):496-506.
84. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood.* 2024;143(17):1713-25.
85. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med.* 2024;30(8):2199-207.
86. Mac Manus MP, Rainer Bowie CA, Hoppe RT. 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(2):365-71.
87. Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, 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(1):121-7.

88. Friedberg JW, Neuberger D, Gribben JG, Mauch P, Anderson KC, Soiffer RJ, et al. Autologous bone marrow transplantation after histologic transformation of indolent B cell malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1999;5(4):262-8.
89. Sabloff M, Atkins HL, Bence-Bruckler I, Bredeson C, Fergusson D, Genest P, et al. A 15-year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed, and nontransformed follicular lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(8):956-64.
90. Eide MB, Lauritzsen GF, Kvalheim G, Kolstad A, Fagerli UM, Maisenholder M, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B-cell non-Hodgkin lymphomas. A Norwegian multi centre phase II study. *British journal of haematology*. 2011;152(5):600-10.
91. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, 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(18):2554-9.
92. Cao TM, Horning S, Negrin RS, Hu WW, Johnston LJ, Taylor TL, 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(5):294-301.
93. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3918-27.
94. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Lynch JC, Bociek GR, Weisenburger DD, et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(1):36-42.
95. Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *British journal of haematology*. 2013;163(4):487-95.
96. Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose 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(19):3166-75.
97. Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3614-20.
98. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, 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(8):1128-35.
99. Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(9):1164-71.
100. Jimenez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yanez L, Novelli S, Hernandez-Garcia MT, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of

- Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1631-40.
101. Jimenez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yanez L, Novelli S, Hernandez-Garcia MT, 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. *Hematological oncology*. 2018;36(5):765-72.
 102. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, Stewart C, Oh DH, Peters A, 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. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(1):133-41.
 103. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, DiGilio A, Ahmed S, Agrawal V, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018;124(12):2541-51.
 104. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, 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 transplantation*. 2013;48(11):1409-14.
 105. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, LÃ³pez-Guillermo A, 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(7):1014-21.
 106. Pulsoni A, Cappelli LV, Ballotta L, Canichella M, Serrao A, Annechini G, et al. Current and future therapeutic approaches for the treatment of follicular lymphoma. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18(9):931-41.
 107. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de Witte T, 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 transplantation*. 2003;31(8):667-78.
 108. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 2003;102(10):3521-9.
 109. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(23):3695-700.
 110. Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(8):1440-8.
 111. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, 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(20):3662-71.
 112. Sommer M, Frandsen L, Jensen P, Nielsen SR, Nielsen LB, Brøndum RF, 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 Services Research*. 2020;20(1):1047.
 113. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. *British journal of cancer*. 2017;116(12):1643-51.

114. Weis N, Clausen MR, Christensen PB, Krarup H, Laursen AL, Madsen LG. Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion - En guideline. 2018.
115. Eyre TA, Jensen P, Booth S, El-Galaly TC. Bone health and glucocorticoid-containing lymphoma therapy - a review of risk factors and preventative measures. *Br J Haematol.* 2022;198(3):431-42.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed (udført i september 2024).

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. 3. oktober 2024. 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

Den kliniske retningslinje har været forelagt den nationale lymfomgruppe DLG på plenummøde d. 3. oktober 2024, hvor alle danske hæmatologiske afdelinger er repræsenteret.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen er fagligt godkendt af DLG.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i denne retningslinje vurderes at udløse betydende merudgift.

Forfattere og habilitet

- Inger Lise Gade, 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 Møller Pedersen, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde, Region Sjælland (formand)
Ingen interessekonflikter
- Mads Emil Bjørn, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet, Region Hovedstaden
Ingen interessekonflikter
- Louise Kristensen, Patologisk Afdeling, Odense, Region Syd
Ingen interessekonflikter
- Mia Jelin, Onkologisk Afdeling, Odense, Region Syd
Ingen interessekonflikter

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DLG om 2 år.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra *(indsæt databasenavn)* i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer, inklusiv 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 2020 til 2024 er benyttet i pubmed:

"Follicular lymphoma"[ti] OR "FL"[ti] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Danish[lang]).

Endvidere indgår flertallet af ældre referencer fra retningslinjens version 2.

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: Højdosis terapi med stamcelle støtte
Hgb: Hæmoglobin
HT: Histologisk transformation
LDH: Laktatdehydrogenase
MDS: Myelodysplastisk syndrom
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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundsiggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

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