



Mantlecellelymfom

– Diagnostik og behandling

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

7. oktober 2025 (DLG)

Administrativ godkendelse

3. december 2025 (Retningslinjefunktionen)

REVISION

Planlagt: 1. januar 2027

INDEKSERING

DMCG, kræftsygdom, delforløb, intervention

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog)	2
1. Anbefalinger (Quick guide)	4
Patologi	4
Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering	4
Behandling	5
Opfølgning	10
2. Introduktion	11
3. Grundlag	12
Patologi	12
Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering	13
Behandling	16
Opfølgning	29
4. Referencer	30
5. Metode	35
6. Monitorering	38
7. Bilag	39
8. Om denne kliniske retningslinje	42

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Prognostik, stadiinddeling og risikovurdering	Grundet publicering af TRIANGLE studiet siden seneste version 1.1 er der tilføjet en anbefaling, hvor det anbefales at undersøge for TP53 <i>mutation</i> med analysemetoderne NGS eller immunhistokemi (p53), da det har en prognostisk og behandlingsmæssig betydning. Analyserne er ikke standard i alle centre i Danmark og kan medføre en merudgift at udføre.
Behandling	Grundet bl.a. TRIANGLE studiet er der sket følgende ændringer under afsnittet Behandling: - Inddelingen af afsnit er ændret og mere specifikke overskrifter anvendes. - Strålebehandling af MCL-patienter med stadium I og II, restlymfom efter induktionsbehandling og i et palliativt forløb er præciseret. Udgifterne anses for at være neutrale. - Der er tilføjet 13 nye anbefalinger: Det anbefales at behandle yngre MCL-patienter med behandlingskrævende stadium II-IV sygdom med covalent BTKi i tillæg med induktionsbehandling med R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX efterfulgt af 2 års vedligehold med covalent BTKi og 3 års vedligehold med Rituximab. Behandling med covalent BTKi vil medføre en merudgift, men det skønnes at autolog transplantation kan undlades i langt de fleste tilfælde, hvilket giver en reduktion i udgifterne til behandling med færre bivirkninger for patienterne. Grundet data fra ENRICH studiet bør R-CHOP som induktionsbehandling ikke anvendes til patienter med MCL. Behandling med Acalabrutinib-Rituximab-Bendamustin kan overvejes til højrisiko mantlecellelymfom. Tillæg af Acalabrutinib til R-Bendamustin vil medføre en merudgift. Behandling med Rituximab-Ibrutinib anbefales til lavrisiko mantlecellelymfom, der ikke tåler kemoterapi med Rituximab-Bendamustin. Brug af Ibrutinib til behandling af mantlecellelymfom vil medføre en merudgift. Det anbefales at behandle tilbagefald af MCL med kontinuerlig covalent BTKi behandling, hvis det ikke er givet i tidligere behandlinger. Behandling med Ibrutinib, Acalabrutinib og Zanubrutinib sidestilles i guidelinen. Udgifterne til behandling afhænger af dagsprisen for den enkelte covalent BTKi. Ved tilbagefald efter immun-kemoterapi og covalent BTKi kan behandling med CAR-T produktet Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) overvejes.

	Behandling med CAR-T vil medføre en merudgift, men anses for at være den mest effektive behandling, der vil reducere udgifter til anden tilbagefaldsbehandling og reducere behovet for allogen transplantation Det kan overvejes at behandle tilbagefald efter immun-kemoterapi og covalent BTKi med non covalent BTKi Pirtobrutinib til patienter med mantlecellelymfom, der ikke tåler CAR-T behandling. Behandling med Pirtobrutinib vil medføre en merudgift, men anses for at være den mest effektive behandling til patienter, der ikke tåler CAR-T behandling eller allogen transplantation
Generelt	Evidensniveauerne og styrken af anbefalingerne er blevet tilpasset for at sikre overensstemmelse med Oxford Levels of Evidence 2009, som primært anvendes i retningslinjer udarbejdet under DMCG. Endvidere er formuleringen af flere anbefalinger blevet revideret med henblik på at gøre dem mere handlingsorienterede.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patologi

1. Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi og genetisk undersøgelse af tumor materiale (A)
2. Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto og/eller knoglemarvsundersøgelse for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D)
3. Overvej at reservere nålebiopsier (bør være grovnål) til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D)
4. Ved leukæmisk, ikke nodal sygdom, overvej da, at gennemføre knoglemarvsundersøgelse med flowcytometri til at sikre diagnosen (D)
5. MCL skal diagnosticeres efter WHO classification (A)

Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

6. Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 1) med tilføjelse af bulky sygdom, hvis påvist (A)

Bulky tumor defineres som:

- Masse > 5 cm i længste diameter
- Mediastinal masse > 1/3 af den indvendige thorax tværdiameter ved Th5/Th6 på CT-scanning. (Massen måles som summen af de største afstande fra midtlinien til hhv. højre og venstre side af de mediastinale lymfommasser)

7. I udredning af MCL skal biologiske risikofaktorer beskrives, herunder forekomst af TP53 *mutation* og/eller p53 immunfarvning, Ki67 > 30 % og blastoid/pleomorf histologi) (B)
8. Prognostisk indeks: Der findes flere forskellige MIPI scores, MIPI, s-MIPI, MIPI-c og MIPI-b. MIPI-c er brugt i TRIANGLE studiet, medens app (Qx Calculate bruger MIPI-b. De forskellige MIPI score er vist i bilag 2 (B)

9. TP53 mutations status med analysemetoderne NGS og immunhistokemi kan anvendes til prognostisk vurdering af MCL-patienter og til behandlingsmæssig stratificering (B)

Behandling

Førstelinjebehandling af biologisk yngre, der tåler autolog transplantation

10. Patienter med Mantlecellelymfom bør, om muligt, tilbydes behandling i en klinisk protokol (D)
11. Et mindre antal patienter med stadium II-IV sygdom kan præsentere sig med et indolent/ikke progressivt sygdomsbillede. Overvej at observere disse patienter uden behandling initielt (ofte SOX11 negativ, hypermuteret IGHV, lav Ki67, og uden nodal sygdom lav tumorbyrde og lav MIPI score) (C)
12. Stadium I-IIA: Hos de sjældne patienter med begrænset, non-bulky, sammenhængende stadium I-II, kan radioterapi anvendes (B). Strålebehandling med 30-36 Gy på 15-18 fraktioner kan anvendes (B). En kortere behandling med immun-kemoterapi i form af 2-3 serier forud for bestrålingen, kan overvejes (D)
13. Target bør defineres, så det indeholder både klinisk sygdom (GTV) samt mistænkt subklinisk sygdom og nærliggende lymfeknuder samt en generøs margin baseret på den kliniske vurdering. Strålebehandlingen bør planlægges i henhold til International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) principper for Involved Site Radiotherapy (ISRT) (B)
14. Stadium I-II (BULK): Ved lokaliseret sygdom med stor tumor byrde bør systemisk behandling gives, som ved mere udbredt sygdom (D)
Konsoliderende strålebehandling kan overvejes afhængig af tumor lokalisation, respons på PET-CT og mulige bivirkninger (D)
15. Stadium II-IV: Anbefalet behandling til alle behandlingskrævende yngre MCL-patienter er TRIANGLE behandling med den covalente BTK hæmmer Ibrutinib (A) (TRIANGLE regime), Acalabrutinib (D) og Zanubrutinib (D) lagt til induktionsbehandling i R-CHOP delen dag 1-19 med R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX efterfulgt af 2 års vedligehold med Ibrutinib (A) (TRIANGLE regime) eller anden covalent BTKi (D) og 3 års vedligehold med Rituximab hver anden måned (A) ●
TRIANGLE behandling bør tilbydes til MCL-patienter med TP53 mutation og/eller p53 overekspression ved IHC, hvor behandling med standardbehandling, inklusiv ASCT, har en dårlig prognose (A) ●

Overvej autolog transplantation i TRIANGLE regimet til MCL med p53 overekspression og Ki67 >50% (D) ●
Brug foreløbig ikke ASCT hos patienter med TP53 mutation (D)

- TRIANGLE regimet til yngre MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Forventet dato for vurdering af TRIANGLE behandling i Medicinrådet er den 21. januar 2026. Tilladelse om brug af TRIANGLE behandling kræver godkendelse af Den Regionale Lægemiddelkomité.
- Behandling med Acalabrutinib og Zanubrutinib til MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.
- Rituximab vedligehold kan give øget risiko for blandt andet infektioner og hæmatologisk toksicitet og bør anvendes med forsigtighed.

Anbefalede behandlinger, hvis der ikke kan behandles med covalent BTKi

16. Nordisk Mantlecelle II protokol: Alternierende R-MaxiCHOP/R-AraC (3 serier af hver) efterfulgt af højdosischemoterapi med BEAM og autolog stamcelletransplantation kan tilbydes (A). Vedligeholdelsesbehandling med Rituximab hver anden måned i 3 år efter ASCT anbefales (A)
17. TRIANGLE standard induktionsbehandling: Alternierende R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX (3 serier af hver) efterfulgt af højdosischemoterapi med BEAM og autolog stamcelletransplantation kan tilbydes (A). Vedligeholdelsesbehandling med Rituximab hver anden måned i 3 år efter ASCT anbefales (A)

Førstelinjebehandling af biologisk ældre patienter med betydelig co-morbiditet, der forhindrer mulighed for induktionsbehandling som i TRIANGLE

18. Stadium I-IIA: Strålebehandling bør overvejes efter samme anbefaling som beskrevet under yngre MCL-patienter (C)
19. Et mindre antal patienter med stadium II-IV sygdom kan præsentere sig med et indolent/ikke progressivt sygdomsbillede. Overvej at observere disse patienter uden behandling initielt (ofte SOX11 negativ, hypermuteret IGHV, lav Ki67, og uden nodal sygdom lav tumorbyrde og lav MIPI score) (C)
20. Behandlingskrævende MCL-patienter stadium II-IV, som ikke er egnet til autolog transplantations grundet alder eller co-morbiditet anbefales behandlet med immunkemoterapi med R-Bendamustin (A)

21. Behandlingskrævende MCL-patienter med høj risikoprofil (pleomorf/blastoid morfologi, Ki67 over 30% og p53 overekspression > 50%) kan overvejes behandlet med R-Bendamustin-Acalabrutinib (A) i udvalgte tilfælde på individuel vurdering

- Behandling med R-Bendamustin-Acalabrutinib til ældre MCL-patienter forventes behandlet af Medicinrådet den 21. januar 2026. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

22. Behandlingskrævende MCL patienter med lav risikoprofil (uden pleomorf/blastoid, Ki67 < 30% og p53 ekspression < 50% og comorbiditet, der ikke kan tåle kemoterapi med Bendamustin anbefales behandlet med R-covalent BTKi (A) i udvalgte tilfælde på individuel vurdering.

- Behandling med R-covalent BTKi i første linje behandling til MCL-patienter er ikke blevet behandlet af Medicinrådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

Anbefalede behandlinger, hvis der ikke kan behandles med covalent BTKi:

23. Tillæg af Ara-C til R-Bendamustin behandling (R-BAC) kan overvejes hos patienter i denne gruppe, hvis patienten er i god PS og ikke har væsentlig comorbiditet (B)

24. Tillæg af Bortezomib til R-CHP hendling (VR-CAP) kan overvejes, da det øger både PFS og overlevelse. Toksiciteten er dog øget ved tillæg af Bortezomib, specielt med udvikling af thrombocytopeni (A).

25. Hos svækkede patienter kan pallierende kemoterapi med Chlorambucil evt. i kombination med Rituximab overvejes (C)

26. Antistof monoterapi med Rituximab medfører kun moderat respons og bør kun anvendes i enkelte tilfælde, efter nøje overvejelse (B)

27. Det anbefales at tilbyde MCL-patienter rituximab vedligeholdelse i 2 år (B)

Behandling af tilbagefald

28. Fornyet biopsi er ofte påkrævet mhp. dokumentation og prognosticering af recidiv, behovet må dog afhænge af individuelt skøn (D)

29. Recidiv efter immun-kemoterapi, og patienter, der ikke recidiverer indenfor 2 år efter 1. linje behandling med BTKi hæmmer a.m. TRIANGLE:

Anbefalet behandling er Covalent BTKi behandling (Ibrutinib, Acalabrutinib og Zanubrutinib) (B)

- Acalabrutinib og Zanubrutinib ved tilbagefald af MCL er ikke behandlet af medicinrådet. Acalabrutinib ved tilbagefald af MCL vurderes af Medicinrådet den 21. januar 2026. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling

30. Overvej at bruge Venetoclax i tillæg til Ibrutinib til BTKi naive MCL patienter (A) i udvalgte tilfælde på. Individuel vurdering

- Venetoclax holdig behandling til patienter med MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

Alternative behandlingsmuligheder som kan overvejes, hvis behandling med BTKi ikke er en mulighed

31. Overvej R-BAC efter 1. linje behandling med aggressiv induktionsbehandling med immun-kemoterapi med eller uden højdosis kemoterapi og autolog transplantation eller R-CHOP (D). Overvej at tilbyde R-BAC som bridging til alloge transplantation efter immunkemoterapi og BTKi hæmmer behandling, , hvis CAR-T behandling ikke er mulig (D)

32. R-Bendamustin kan tilbydes efter 1. linje behandling med aggressiv induktionsbehandling med immun-kemoterapi, med eller uden højdosis kemoterapi og autolog transplantation eller R-CHOP (B). Overvej brug af Bendamustin ved højrisko MCL patienter, da det kan mindske effekten af eventuel senere CAR-T behandling, specielt ved behandling med Bendamustin tæt på CAR-T behandling (> 9 mdr).

33. Ved kontraindikation for BTKi behandling eller 3. linje behandling efter BTKi kan R-Lenalidomid overvejes (C)

34. Overvej at tilbyde platinholdigt regime (R-GEMOX , R-DHAP eller R-DHAX og R-ICE) ved ønske om fortsat potent kemoterapi behandling (C)

Behandling af tilbagefald efter immun-kemoterapi og covalent BTKi behandling

35. Overvej CAR-T behandling med Brexu-cel som behandling i udvalgte tilfælde på individuel vurdering (A)

- CAR-T behandling med Brexu-cel patienter til MCL-patienter forventes vurderet den 21. januar 2026. Tilladelse om brug af CAR-T behandling med Brexu-cel kræver godkendelse af Den Regionale Lægemiddelkomité.

**36. MCL patienter med comorbiditet, der skønnes ikke at tåle CAR-T behandling:
Non-covalent BTKi Pirtobrutinib kan overvejes i udvalgte tilfælde på individuel vurdering**

- Behandling med Pirtobrutinib til MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Tilladelse om brug af non-covalent BTKi behandling kræver godkendelse af Den Regionale Lægemiddelkomité.

Alternative behandlingsmuligheder

37. Overvej at tilbyde venetoclax holdig behandling efter immun-kemoterapi og BTKi behandling (B) i udvalgte tilfælde på individuel vurdering

- Venetoclax holdig behandling til patienter med MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

**38. Allogen stamcelletransplantation kan tilbydes op til ca. 70- årsalderen som non-myeloablative transplantation. Allogen transplantation gennemføres som non-myeloablative allogen HCT og er indiceret ved 2. eller 3. CR/PR (B)
Der henvises til Rekommandationer for knoglemarvstransplantation (www.lymphoma.dk).**

Strålebehandling af Mantlecelle lymfom

39. Overvej at tilbyde strålebehandling allerede i forlængelse af 1. linje behandling hvis der ikke er opnået CR vurderet ved PET-CT. Bestråling sker mod FDG optagende restlymfom: 30-36 Gy på 15-18 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner (B)

40. I den palliative situation kan strålebehandling anvendes, med doser på 20-30 GY på 4-10 fraktioner. I tilfælde med behandlingsbehov men samtidig forventet kort restlevetid kan 4 Gy på 2 fraktioner vælges (C)

Behandling af recidiv af MCL i CNS

**41. Der anbefales behandling med Ibrutinib (B) eller anden covalent BTKi.
Andre behandlingsmuligheder er behandling som ved primært CNS lymfom samt i udvalgte tilfælde på individuel vurdering CAR-T behandling (C)**

Respons evaluering

42. CT (evt. PET-scanning) anbefales midtvejs og PET-CT anbefales efter afsluttet behandling (A) og for non-respondere planlægges rettidig recidiv behandling. Begyndende tumorsvind på Ibrutinib og Lenalidomid følges og kan efterhånden udvikle sig til egentligt respons (C)
43. Hvis der forud for behandlingsstart var involvering i KM og/eller colon anbefales hhv. fornyet KM prøve og/ eller koloskopi efter endt behandling med henblik på at vurdere behandlingsrespons (C)

Opfølgning

44. MCL-patienter der enten er tidligere behandlet eller følges med "wait and watch" anbefales:

- Klinisk kontrol eller med rutine blodprøver hver 3-6. måned i 5 år. Herefter klinisk og blodprøvekontrol én gang årligt i yderligere 5 år (C). Herefter kan det overvejes at afslutte patienten til videre kontrol hos egen læge (D).

Klinisk kontrol kan erstattes af telefonkontroller, videokontroller og PRO-skemaer efter lokale forhold og individuel vurdering. Indolent MCL kan efter lokale forhold og individuel vurdering tilbydes åbne forløb med mulighed for selvhenvendelse.

Der henvises til:

Opfølgningsforløb for patienter med Lymfom/CLL tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer. Dansk Lymfom Gruppe. Lymphoma.dk. (Bilag 3).

- Billeddiagnostik, typisk CT-scanning, anvendes kun ved klinisk mistanke om recidiv (D)
- Thyroideafunktion kontrolleres en gang årligt efter halsbestråling (D)
- Ved tegn på KM-svigt udføres fornyet KM (D)
- Ved uforklarlig diarre skal koloskopi med random biopsi gennemføres mht. evt. MCL recidiv med involvering i colon mucosa (D)

2. Introduktion

Nærværende kliniske retningslinje er udarbejdet på baggrund af eksisterende instrukser i danske klinikker, nyeste publicerede guidelines: ESMO guidelines (1), transplantation (2, 3) og erfaringer fra de nordiske Mantle Cell Lymfom (MCL)-forsøg (2-5).

MCL debuterer som hovedregel med udbredt sygdom (stadie III el. IV), med involvering af lymfeknuder, lever og milt, knoglemarv (evt. med sekundær leukæmisering) og mave-tarmkanalen. CNS involvering er sjælden (<5%) (6).

MCL præsenterer sig ofte med B-symptomer, palpabel lymfeknudesvulst og evt. GI gener. Hermed vil langt de fleste patienter være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet.

Til trods for effektive behandlinger inkl. højdosisterapi med stamcellestøtte (ASCT) og vedligeholdelsesbehandling med CD20 antistof, opfattes MCL fortsat generelt som uhelbredelig, med undtagelse af lokaliserede former af MCL, som dog er en sjælden præsentation.

Mantlecellelymfom er en sjælden form for B-celle neoplasi som udgør 6%- 9% af non-Hodgkin's lymfomer i Vesteuropa. Den årlige incidens er stigende til aktuelt 1-2/100,000, svarende til 60-100 tilfælde årligt i Danmark (7). MCL er hyppigere hos mænd end hos kvinder, med en ratio 3:1. Median alder på diagnosetidspunkt er 65 år (8).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Desuden informere om mulighederne for at tilbyde denne patientgruppe protokolleret behandling. Dette er særligt vigtigt ved en sjælden lymfomtype som denne, da mængden af evidens, specielt efter 1. linje behandling er ganske begrænset. Herudover kommer der disse år flere nye behandlingsprincipper, som muligvis kan være bedre end eksisterende behandlinger, hvilket bør afklares i kliniske protokoller.

Patientgruppe

Patienter med MCL, som behandles ved hæmatologiske centre i Danmark.

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

Patologi

1. **Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi og genetisk undersøgelse af tumor materiale (A)**
2. **Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto og/eller knoglemarvsundersøgelse for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (D)**
3. **Overvej at reservere nålebiopsier (bør være grov nål) til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (D)**
4. **Ved leukæmisk, ikke nodal sygdom, overvej da, at gennemføre knoglemarvsundersøgelse med flowcytometri til at sikre diagnosen (D)**
5. **MCL skal diagnosticeres efter WHO classification (A)**

Cytomorfologiske varianter

Klassisk MCL: Destrueret lymfeknudearkitektur med antydnet nodulær, diffus, mantle zone eller follikulært vækstmønster af monomorfe, små til mellemstore B-celler. Ved relaps tilkommer i nogle tilfælde øget pleomorfi med tiltagende mitoseaktivitet og Ki-67 ekspresion (8).

Blastoid & pleomorf MCL variant: Tumorcellerne i den blastoide variant ligner lymfoblaster og fremviser en høj Ki-67 ekspresion. Den pleomorfe variant karakteriseres ved varierende udseende tumorceller. Begge varianter er associeret med dårligere prognose. TP53 dysfunktion ses hyppigere i blastoid variant end ved klassisk MCL og har et mere aggressivt forløb med risiko for CNS involvering (8).

Små-cellet MCL variant: Små, runde tumorceller med klumpet kromatinstruktur, som det ses ved småcellet lymfocytært lymfom (8).

Marginalzone-lignende variant: Mange monocytoide B-celler med rigeligt, blegt cytoplasma, som det ses ved marginalzone lymfom (8).

Distinkte subtyper

Leukæmisk, ikke-nodal MCL: Defineres som MCL i blod, knoglemarv og evt. milt uden særlig affektion af lymfeknuder, hvor dette er defineret som lymfeknuder <1-2- cm ved CT-undersøgelse. Lymfeknuderne kan

have in-situ MCL forandringer. Tumorcellerne er ofte små-cellede, SOX11 negative og er som regel IGHV hypermuterede (9, 10). Oftest ses et indolent forløb, men erhvervede mutationer, f.eks. i *TP53*, resulterer i mere aggressiv sygdom (11) [2b].

In situ MCL: Neoplasi hvor der ses cyclin D1 positive B-celler med *CCDN1* rearrangement i mantle zonen af hyperplastisk lymfoid og nærnormalt væv, og kan ses sammen med leukæmisk subtype. Forløbet er indolent og progressionsrate til klassisk MCL er kontroversiel (8).

Immunfænotype

MCL er karakteristisk et CD5 positivt, CyclinD1 positivt B-celle lymfom med translokation af *CCND1*, t(11;14). Cyclin D1 er udtrykt i >95% af tilfældene, også i tilfælde som er CD5 negative. SOX11 ekspresion ses i >90%, inklusive cyclin D1 negative og blastoidt MCL. Tumorcellerne er altid positive i *BCL2*, *FMC7* og *CD43*. De udtrykker IgM/IgD og er oftere lambda restriktive end kappa. *CD23* er negativ, men kan være svagt positiv. *CD10* og *BCL6* er som regel negative. Afvigende ekspresion af *CD5*, *CD10* og *BCL6* er velbeskrevet. *LEF1* kan ses ved blastoid eller pleomorf variant og *CD200* kan være udtrykt i den leukæmiske ikke nodale variant (8).

Cytogenetiske og molekylærgenetiske fund

IGHV gener er umuterede eller minimalt muterede i de fleste tilfælde, somatisk hypermutation ses i 15-40%, hvorfor en del af MCL opfattes som antigen drevne. T(11;14)(q13;32), dvs. mellem *IgH* og *CCDN1* generne, findes i >95% og anses som den primære genetiske event. Varianttranslokationer er sjældne. Translokationen resulterer i overekspression af *CCDN1* mRNA og protein (Cyclin D1) (8).

TP53 (NGS og P53 immunhistokemi)

Forekomst af *TP53* mutation indikerer en dårlig prognose og tidlig behandlingssvigt eller refraktær sygdom hos MCL-patienter (12-14). IHC for P53 med kraftig kernefarvning i > 50% indikerer en dårlig prognose (14, 15). Immunhistokemisk analyse af p53 identificere muligvis ikke alle mis-sense mutationer, som beskrevet i op til 10% af alle *TP53* afvigelser i MCL (16).

TP53 mutationsanalyse kan udføres med NGS. VAF (variant allel frekvens) kan variere afhængigt af tumorcelleprocent, analyseplatform og imellem laboratorier.

Litteratur og evidensgennemgang

Litteratursøgning er foretaget af hæmatopatolog Lise Mette Rahbek Gjerdrum. Der er søgt i WHO's klassifikation for hæmatologiske cancers samt tilgængelig publicerede videnskabelige arbejder tilgængelig via PubMed.

Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

- 6. Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 1) med tilføjelse af bulky sygdom, hvis påvist (A)**

Bulky tumor defineres som:

- Masse > 5 cm i længste diameter
- Mediastinal masse > 1/3 af den indvendige thorax tværdiameter ved Th5/Th6 på CT-scanning.
(Massen måles som summen af de største afstande fra midtlinien til hhv. højre og venstre side af de mediastinale lymfommasser)

7. **I udredning af MCL skal biologiske risikofaktorer beskrives, herunder forekomst af TP53 mutation og/eller p53 immunfarvning, Ki67 > 30 % og blastoid/pleomorf histologi) (B)**
8. **Prognostisk indeks: Der findes flere forskellige MIPI scores, MIPI, s-MIPI, MIPI-c og MIPI-b. MIPI-c er brugt i TRIANGLE studiet, medens app (Qx Calculate bruger MIPI-b. De forskellige MIPI score er vist i bilag 2 (B)**
9. **TP53 mutations status med analysemetoderne NGS og immunhistokemi kan anvendes til prognostisk vurdering af MCL-patienter og til behandlingsmæssig stratificering (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 1-9 baserer sig på flere prognostiske kohorte studier samt randomiserede kliniske forsøg.

Ad anbefaling 6

Fuldstændig stadieinddeling iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 1) med tilføjelse af bulky sygdom, hvis påvist. Desuden gennemføres følgende:

- Sygehistorie inkl. evaluering af B-symptomer
- PET-CT-scanning anbefales før behandlingsstart (17) [2c], alternativt CT scanning.
- Knoglemarvsundersøgelse med materiale til morfologi, immunhistokemi og flowcytometri.
- Sekventering af IGHV udføres ikke rutinemæssigt, men kan overvejes i udvalgte tilfælde f.eks. hvis indolent MCL-variant mistænkes.
- Blod til udstryk og efter klinsks vurdering flowcytometri mhp. evt. leukæmisering.
- Blodprøver: Hæmatologiske værdier, biokemi, levertal og laktat dehydrogenase (LDH) og urat, samt screening for human immunodeficiens virus (HIV) og hepatitis B og C.
- Endoskopisk undersøgelse af mave-tarm systemet må overvejes ved GI-gener. Desuden hvis PET-CT viser lokaliseret sygdom, hvor der skal sikres at der ikke er tarm involvering (sensitiviteten ved PET-CT begrænset i forhold til at vise GI-involvering).
- CNS involvering er sjældent (<1% på diagnosetidspunktet), men udvikles hos op mod 5% i løbet af sygdomsforløbet, oftest hos patienter med højproliferativ sygdom (mindst én af følgende: Blastoid MCL, høj LDH, B-symptomer, høj MIPI, dårlig performance). CNS-involvering ved MCL er oftest leptomeningeal, sjældnere parenchymal (6) [4]. Lumbalpunktur må overvejes i sådanne tilfælde, men først efter at evt. leukæmisering er under kontrol.

- Prognostisk indeks: MIPI (MCL International prognostic index) er velvalideret med Nordiske data (18) og kan udbygges til MIPI-b og MIPI-c, hvor indekset inkluderer ekspressionen af proliferationsantigenet Ki-67, som er den mest etablerede biologiske risikofaktor ved MCL (17, 19).

Tabel 1 - Ann Arbor klassifikation

Stadium	Definition
I	Involvering af én lymfeknuderegion, evt. med lokaliseret involvering af ét ekstralymfatisk område (IE)
II	Involvering af flere lymfeknuderegioner på en side af diaphragma, muligt ledsaget af lokaliseret involvering af en ekstralymfatisk region (IIE)
III	Involvering af lymfeknuderegioner på begge sider af diaphragma og muligt også milt
IV	Diffus eller dissemineret involvering af ekstralymfatisk organ(er) med eller uden lymfeknudeengagement knoglemarvsinfiltration

Stadieinddelingen foretages efter Ann Arbor systemet, med modifikationer efter de seneste Lugano kriterier (20, 21). Bogstavet A eller B angiver fravær eller tilstedeværelse af et eller flere af alment symptomerne feber (temperatur over 38 °C den sidste måned), kraftig nattesved, vægttab på over 10 % af legemsvægten over 6 måneder.

- E er forkortelsen for lokaliseret ekstralymfatisk sygdom. Ekstralymfatisk spredning er ofte ensbetydende med stadium IV sygdom, men ordet "lokaliseret" betyder i denne sammenhæng: i nær tilslutning til engageret lymfeknude, hvor direkte overvækst per kontinuitatem kan formodes og her anvendes suffikset E til stadiet i øvrigt. Den oprindelige definition af E-stadiet var at al sygdom kunne omfattes af et strålefelt. E-betegnelsen er ikke relevant for patienter med avanceret sygdom (st. III-IV)
- Stadiet kan desuden klassificeres som CS eller PS svarende til clinical stage (f.eks. CS IA) eller pathological stage (f.eks. PS IA). PS opnås ved stadieinddeling, som inkluderer eksplorativ laparotomi eller tilsvarende kirurgisk procedure. I praksis anvendes i dag kun CS.

Biologiske risikofaktorer

Ad anbefaling 7

Ki-67 index anvendes som en del af den prognostisk model MIPI-b og MIPI-c score (17, 19), Ki-67 ekspression <10% indikerer et indolent forløb, mens Ki-67 >30% er associeret med en dårligere prognose. MCL er præget af mange cytogenetiske forandringer, hvor deletion af 9p (*CDKN2A*) og 17p (*TP53*) opfattes som negative prognostiske faktorer uafhængig af proliferationsindexet (12). *TP53* mutationer er associerede med ki-67 index >30 og blastoid cytomorfologi, MIPI-høj-risikogruppe og dårlig respons på induktions- og højdosis kemoterapi regimer (12-14).

Ad anbefaling 8: Forskellige MIPI scores (MCL International prognostic index) er valideret som prognostisk model ved MCL (19) [2a] (Se bilag 2 for prognostisk index).

Ad anbefaling 9: *TP53* mutations status med analysemetoderne NGS og immunhistokemi har en dokumenteret prognostisk betydning og har betydning for behandlingsmæssig stratificering (13-15) [2b] [1b].

Rationale

Anbefalingerne er baseret på tilgængelig evidens samt ekspertvurdering i det kliniske miljø. Indholdet og ordlyden af samtlige anbefalinger er blevet drøftet i forfattergruppen, hvor der er opnået konsensus.

Behandling

Førstelinjebehandling af biologisk yngre, der tåler autolog transplantation

10. **Patienter med Mantlecellelymfom bør, om muligt, tilbydes behandling i en klinisk protokol (D)**
11. **Et mindre antal patienter med stadium II-IV sygdom kan præsentere sig med et indolent/ikke progressivt sygdomsbillede. Overvej at observere disse patienter uden behandling initielt (ofte SOX11 negativ, hypermuteret IGHV, lav Ki67, og uden nodal sygdom lav tumorbyrde og lav MIPI score) (C)**
12. **Stadium I-IIA: Hos de sjældne patienter med begrænset, non-bulky, sammenhængende stadium I-II, kan radioterapi anvendes (B). Strålebehandling med 30-36 Gy på 15-18 fraktioner kan anvendes (B). En kortere behandling med immun-kemoterapi i form af 2-3 serier forud for bestrålingen, kan overvejes (D)**
13. **Target bør defineres, så det indeholder både klinisk sygdom (GTV) samt mistænkt subklinisk sygdom og nærliggende lymfeknuder samt en generøs margin baseret på den kliniske vurdering. Strålebehandlingen bør planlægges i henhold til International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) principper for Involved Site Radiotherapy (ISRT) (B)**
14. **Stadium I-II (BULK): Ved lokaliseret sygdom med stor tumor byrde bør systemisk behandling gives, som ved mere udbredt sygdom (D)
Konsoliderende strålebehandling kan overvejes afhængig af tumor lokalisation, respons på PET-CT og mulige bivirkninger (D)**
15. **Stadium II-IV: Anbefalet behandling til alle behandlingskrævende yngre MCL-patienter er TRIANGLE behandling med den covalente BTK hæmmer Ibrutinib (A) (TRIANGLE regime), Acalabrutinib (D) og Zanubrutinib (D) lagt til induktionsbehandling i R-CHOP delen dag 1-19 med R-CHOP/R-DHAP eller R-**

DHAX efterfulgt af 2 års vedligehold med Ibrutinib (A) (TRIANGLE regime) eller anden covalent BTKi (D) og 3 års vedligehold med Rituximab hver anden måned (A) •

TRIANGLE behandling bør tilbydes til MCL-patienter med TP53 mutation og/eller p53 overekspression ved IHC, hvor behandling med standardbehandling, inklusiv ASCT, har en dårlig prognose (A) •

Overvej autolog transplantation i TRIANGLE regimet til MCL med p53 overekspression og Ki67 >50% (D) •

Brug foreløbig ikke ASCT hos patienter med TP53 mutation (D)

- TRIANGLE regimet til yngre MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Forventet dato for vurdering af TRIANGLE behandling i Medicinrådet er den 21. januar 2026. Tilladelse om brug af TRIANGLE behandling kræver godkendelse af Den Regionale Lægemiddelkomité.
- Behandling med Acalabrutinib og Zanubrutinib til MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.
- Rituximab vedligehold kan give øget risiko for blandt andet infektioner og hæmatologisk toksicitet og bør anvendes med forsigtighed.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne 10-15 er baseret på flere randomiserede kliniske forsøg, herunder TRIANGLE-studiet fra publiceret i 2024. Som følge af den begrænsede evidens på området hviler anbefalingerne yderligere på ekspertkonsensus i forfattergruppen samt ESMO og NCCN guidelines for MCL (1) (22).

Ad anbefaling 10-12: Baseret på ekspertkonsensus i forfattergruppen og klinisk erfaring, bør patienter med MCL om muligt, tilbydes behandling i en klinisk protokol. Dette med henblik på at give patienten den mest effektive behandling, samt øge evidensbyrden og derigennem effektivisere MCL behandlingsmulighederne. Det samme gør sig gældende omhandlende anbefalinger for Wait and Watch strategi, hvilket yderligere underbygges af et retrospektivt studie (23) [4].

Ad anbefaling 13: Stadium I-II: Radioterapi kan medføre længerevarende remission og en potentiel kurativ behandling, hos de sjældne patienter med begrænset, non-bulky, sammenhængende stadium I-II (24-26) [2c]. En kortere behandling med immun-kemoterapi i form af 2-3 serier forud for bestrålingen, kan overvejes.

Ad anbefaling 14 og 15: Target defineres, så det indeholder både klinisk sygdom (GTV) samt mistænkt subklinisk sygdom og nærliggende lymfeknuder samt en generøs margin baseret på den kliniske vurdering. Strålebehandlingen bør planlægges i henhold til International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) principper for Involved Site Radiotherapy (ISRT) (26) [2b].

Ad anbefaling 15 – TRIANGLE

TRIANGLE er et fase III studie udgående fra Nordisk Lymfom Gruppe og European MCL Network, der sammenligner tre behandlingsarme (15):

ARM A: Alternerende R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX x 6, HDT (BEAM) og ASCT, efterfulgt af Rituximab vedligehold hver anden måned i 3 år.

ARM A+I: Alternerende R-CHOP+Ibrutinib/R-DHAP eller R-DHAX x 6, HDT (BEAM) og ASCT, efterfulgt af Ibrutinib vedligehold i 2 år og Rituximab vedligehold hver anden måned i 3 år.

ARM I: Alternerende R-CHOP+Ibrutinib/R-DHAP eller R-DHAX x 6, efterfulgt af Ibrutinib vedligehold i 2 år og Rituximab vedligehold hver anden måned i 3 år.

Efter en median follow-up periode på 31 måneder, var FFS efter 3 år var for A 72% (95% CI 67-79%), A+I 88% (95% CI 84-92%) og I 86% (95% CI 82-91%). OS efter 3 år var for A 86% (95% CI 82%-91%), A+I 91% (95% CI 88%-95%) og for I 92% (95% CI 88%-95%). A+I viste forbedret FFS overfor A ($p=0.0008$, HR=0.25). Der er en forbedret FFS ved høj risiko MCL med høj P53 ekspression med A+I i forhold til A (HR 0.14, enkeltsidig test 98.3% (95% CI 0-0.57) og højrisiko MCL med høj p53 ekspression og høj risiko biologi (MIPI-c eller p53 expression >50% (HR 0.31), ensidig analyse 98.3% (95% CI 0-78 %) (18). 3 års FFS var for I: 85% og A+I:86%, $p=0.56$. De foreløbige konklusioner fra TRIANGLE studiet, præsenteret på ASH 2024 er, at 4 års overlevelsen hos A+I (88%) og I (90%) har signifikant bedre end A (81%), A+I vs A ($p=0.0069$, HR 0,61) og I vs A ($p=0.00441$, HR 0.59), samt at autolog transplantation (I+A) ikke bedre effekten FFS i forhold til tillæg af Ibrutinib (I) (27). Om autolog transplantation skal anbefales til højrisiko MCL-patienter med høj Ki67, høj MIPI-c og TP53 mutation er ikke afklaret. Da Rituximab vedligehold ikke gav bedre overlevelse hos MCL patienter, der fik Ibrutinib behandling (28), skal behandlingen med Rituximab vedligehold hver anden måned overvejes overfor den øgede risiko for infektioner og hæmatologisk toksicitet med enten seponering af Rituximab eller Rituximab vedligehold hver 3 måned.

Der er få data med andre covalente BTKi i kombination med immun-kemoterapi. I et studie med 43 MCL-patienter med median alder 62 år (38-69 år), der fik induktionsbehandling med Acalabrutinib i kombination med R-CHOP, efterfulgt af autolog transplantation og vedligehold med Rituximab-Acalabrutinib i 2 år (The Rectangle Trial), er PFS opgivet til 94% (78.1-98.5%) og OS 95.5% (71.9-99.3%) efter 11.8 måneders follow up med en CR rate på 91% (29). I et studie med 42 MCL-patienter med median alder 57 år (51-64 år), der fik induktionsbehandling med Rituximab-Zanubrutinib indtil CR eller maximum på 12 serier, efterfulgt af 4 serier med R-DHAX og 1 års vedligehold med Zanubrutinib (CHESS – chemo-less) er PFS opgivet 90.1% og OS 96.7% med en median follow up på 11.6 måneder med en CR rate på 92% (30).

Anbefalede behandlinger, hvis der ikke kan behandles med covalent BTKi:

- 16. Nordisk Mantlecelle II protokol: Alternerende R-MaxiCHOP/R-AraC (3 serier af hver) efterfulgt af højdosischemoterapi med BEAM og autolog stamcelletransplantation kan tilbydes (A). Vedligeholdelsesbehandling med Rituximab hver anden måned i 3 år efter ASCT anbefales (A)**

17. TRIANGLE standard induktionsbehandling: Alternierende R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX (3 serier af hver) efterfulgt af højdosischemoterapi med BEAM og autolog stamcelletransplantation kan tilbydes (A). Vedligeholdelsesbehandling med Rituximab hver anden måned i 3 år efter ASCT anbefales (A)

Ad anbefaling 16 og 17.

Stadium II-IV: Intensiv induktionsbehandling med cytarabinholdig immun-kemoterapi efterfuld af højdosis kemoterapi efterfuldt af Autolog Stamcelle Transplantation (ASCT) er det dokumenterede mest effektive regime. De mest effektive induktionsregimer består af immunkemoterapi regimer i form af enten (f.eks. R-maxi-CHOP alternerende med R-AraC (2), R-CHOP alternerende med R-DHAP (31) eller 4 serier R-DHAP(31), hvilket fører til >90% responsrate med 55 - 80% CR/CRu. Autolog stamcelle transplantation (ASCT) gennemføres efterfølgende, hvis der er opnået tilfredsstillende respons på induktionsbehandling samt tilfredsstillende udbytte ved stamcellehøst [B]. De vigtigste fase II & III studier og respons rater fremgår af tabel 2.

Vedligeholdelses behandling: Betydningen af Rituximab vedligeholdelse efter autolog transplantation er undersøgt i det randomiserede studie LyMa (32), som viste signifikant ($p < 0.001$) længere PFS og OS ($P = 0.04$) hos patienter der modtog 3 års vedligeholdelse med Rituximab [1b]. Dette er derfor en standard behandling efter ASCT.

Hos yngre, transplantationsegnede patienter, med ny-diagnoseret MCL, findes flere studier med lang follow-up, i form af et fase II studie og 3 fase III studier. Længst progressions fri overlevelse ses i studier hvor der er valgt induktionsregimer med anvendelse af R-DHAP (Rituximab, Cisplatin, Cytosar, Dexamethason eller et kombinations regime). De kombinationsregimer, der har været anvendt, er R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Oncovin, Prednisolon) i kombination med R-DHAP eller i kombination med Rituximab-Cytarabin. Der er ikke lavet sammenlignende studier mellem disse regimer, men de enkelte studier har vist tæt sammenlignelig PFS (2, 31, 32). Dernæst er der bred enighed om at konsoliderende behandling efter induktionsregimet, dette i form af højdosis kemoterapi behandling med stamcellestøtte ASCT, forlænger PFS og overlevelsen. Der er dog begrænset evidens for dette, da antallet af studier der randomiserer +/- ASCT er begrænsede, men PFS synes at være betydelig længere i studier hvor ASCT konsolidering er anvendt, sammenlignet med studier uden ASCT konsolidering. Overvejelser om at undlade ASCT er berørt nedfor. Vigtigste studier uden ASCT fremgår af tabel 2.

Der foreligger hermed randomiserede, kontrollerede studier [1b] og kontrollerede, ikke randomiserede studier [2a] for anvendelse af induktionsregimer og ASCT. Der foreligger et fase III randomiseret, kontrolleret studie for anvendelse af Rituximab vedligeholdelsesbehandling efter ASCT (32).

TRIANGLE standard induktionsbehandling er alternerende R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX (3 serier af hver) efterfulgt højdosischemoterapi med BEAM og autolog stamcelletransplantation (15, 31, 32) [1b].

Valg af R-DHAX i stedet for R-DHAP i TRIANGLE standard behandling bygger på en subgruppe analyse i LyMA studiet med forbedret OS (33) [2c].

Overvejelse for autolog transplantation taler høj responsrate ORR >95% med CR 54-61% (2, 3) med median PFS på 87-101 måneder (tabel 2). Overvejelser for at undlade autolog transplantation taler for de nye data fra TRIANGLE (15), at *TP53* muterede patienter har en dårlig prognose (13, 14), toksicitet, manglende OR ved Real World data, ingen randomiserede studier overfor højdosis AraC og forbedrede genbehandlingsmuligheder (15, 34) [5].

Tabel 2 - Vigtigste fase II & III 1. linje studier til yngre MCL, transplantations egnede, patienter

Studie	Type	Inkluderede Patienter	Regime	ORR% (CR%)	Median PFS	Median OS
Dreyling et al. (35)	Fase III	122	CHOP+TBI+ASCT	98 (81)	3,3 år	NR (83% 3 års OS)
			versus			
			CHOP+TBI+IFNα	99 (37)	1,4 år	NR (77% 3 års OS)
Hermie et al. (31)	Fase III	455	R-CHOP+TBI+ASCT	98 (63)	3,8 år	6,8 år NR
			versus			
			R-CHOP/R-DHAP + HD- AraC + ASCT	99 (61)	7,3 år.	
Eskelund et al. (36)	Fase II	160	R-CHOP/R-HD Ara- C +ASCT	96 (54)	7,4 år	NR (64% 10 års OS)
Le Gouill et al. (32)	Fase III	299	R-DHAP+ASCT	83 (77)	NR (61% 4 års PFS)	NR (80% 4 års OS)
			versus			
			R-DHAP+ASCT + R-vedligehold.		NR (79% 4 års PFS)	NR (89% 4 års OS)

Patientværdier og –præferencer

Anbefaling 15. Baseret på klinisk erfaring er der ofte et ønske fra patienterne om at vælge den mest effektive behandling. TRIANGLE behandling er den mest effektive behandling til yngre MCL-patienter, hvor ASCT ser ud til at kunne undlades med mindre toksicitet til følge. Behandlingen ser ud til at have effekt hos højrisiko MCL-patienter, der har en dårlig prognose.

Baseret på klinisk erfaring, ønsker yngre MCL-patienter den mest effektive behandling, typisk selvom denne er forbundet med betydelige bivirkninger (specielt som følge af ASCT). Mere lempelige, men mindre effektive regimer, som typisk anvendes til ældre, anvendes hermed meget sjældent til yngre ny-diagnoserede patienter med MCL.

Førstelinjebehandling af biologisk ældre patienter med betydelig co-morbiditet, der forhindrer mulighed for induktionsbehandling som i TRIANGLE

18. Stadium I-IIA: Strålebehandling bør overvejes efter samme anbefaling som beskrevet under yngre MCL-patienter (C)

19. Et mindre antal patienter med stadium II-IV sygdom kan præsentere sig med et indolent/ikke progressivt sygdomsbillede. Overvej at observere disse patienter uden behandling initielt (ofte SOX11 negativ, hypermuteret IGHV, lav Ki67, og uden nodal sygdom lav tumorbyrde og lav MIPI score) (C)

20. Behandlingskrævende MCL-patienter stadium II-IV, som ikke er egnet til autolog transplantations grundet alder eller co-morbiditet anbefales behandlet med immunkemoterapi med R-Bendamustin (A)

21. Behandlingskrævende MCL-patienter med høj risikoprofil (pleomorf/blastoid morfologi, Ki67 over 30% og p53 overekspression > 50%) kan overvejes behandlet med R-Bendamustin-Acalabrutinib (A) i udvalgte tilfælde på individuel vurdering

● Behandling med R-Bendamustin-Acalabrutinib til ældre MCL-patienter forventes behandlet af Medicinrådet den 21. januar 2026. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

22. Behandlingskrævende MCL patienter med lav risikoprofil (uden pleomorf/blastoid, Ki67 < 30% og p53 ekspression < 50% og comorbiditet, der ikke kan tåle kemoterapi med Bendamustin anbefales behandlet med R-covalent BTKi (A) i udvalgte tilfælde på individuel vurdering.

● Behandling med R-covalent BTKi i første linje behandling til MCL-patienter er ikke blevet behandlet af Medicinrådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

Anbefalede behandlinger, hvis der ikke kan behandles med covalent BTKi:

23. Tillæg af Ara-C til R-Bendamustin behandling (R-BAC) kan overvejes hos patienter i denne gruppe, hvis patienten er i god PS og ikke har væsentlig co-morbiditet (B)

24. Tillæg af Bortezomib til R-CHP behandling (VR-CAP) kan overvejes, da det øger både PFS og overlevelse. Toksiciteten er dog øget ved tillæg af Bortezomib, specielt med udvikling af thrombocytopeni (A).

25. Hos svækkede patienter kan pallierende kemoterapi med Chlorambucil evt. i kombination med Rituximab overvejes (C)

26. Antistof monoterapi med Rituximab medfører kun moderat respons og bør kun anvendes i enkelte tilfælde, efter nøje overvejelse (B)

27. Det anbefales at tilbyde MCL-patienter rituximab vedligeholdelse i 2 år (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 18-27

Der foreligger flere fase III studier med afprøvning af initial behandling for alment svækkede eller ældre, ny-diagnoserede MCL-patienter, som ikke vurderes egnede til gennemførelse af ASCT. Sammenlignende studier mellem de enkelte regimer er sparsomme. I de 2 studier uden tillæg af targeret behandling, hvor der er inkluderet flest patienter, er der anvendt R-CHOP som den ene behandlingsarm (37, 38), men kun i det ene studie er der anvendt efterfølgende Rituximab vedligeholdelses behandling (givet til progression eller uacceptable bivirkninger) (37). Rituximab ser ud til effektivt at forlænge PFS og OS efter R-CHOP behandling (37) [2a].

Et fase III studie har vist at VR-CAP er mere effektivt end R-CHOP, men forbundet med højere hæmatologisk toksicitet (39). I et andet mindre fase III studie er vist at R-Bendamustin er mere effektivt end R-CHOP, men i begge tilfælde er der ikke anvendt Rituximab vedligeholdelses behandling efter endt kemoterapi behandling (38). Et stort database studie fra USA har vist bedre PFS og OS med tillæg af rituximab vedligehold til R-Bendamustin og R-CHOP (40).

Der foreligger 4 større fase III, randomiserede, kontrollerede studier med afprøvning af R-CHOP versus R-FC og efterfølgende +/- Rituximab vedligeholdelses behandling (37), R-CHOP versus R-Bendamustin (38) og R-CHOP versus VR-CAP (41) [1b]. R-I + R-vedligehold i 2 år versus R-immunterapi med enten R-CHOP eller R-Bendamustin + R-vedligehold i 2 år (ENRICH) (42). R-BAC behandling har vist lovende resultater som 1. linje behandling, men gennemført som fase II, ikke-randomiseret studie og hermed uden kontrolgruppe (43) [2b]. I et retrospektivt studie, har man vist bedre PFS hos patienter behandlet med R-BAC i forhold til R-Bendamustin, men med mere toksicitet (44).

Tabel 3 – Vigtigste studier over 1. linje behandling til ikke-transplantations egnede MCL-patienter

Studie	Type	Inkluderede patienter	Regime	ORR% (CR%)	Median PFS	Median OS
Kluin-Nelemans et al. (37)	Fase III	485	R-CHOP versus R-FC	86 (34)	58% versus 29% efter 4 år.	62% versus 47% efter 4 år.
			Herefter +/- vedligeh. med: R eller IFNa vedligeh.	78 (40)		79% versus 67% efter 4 år.
Rummel et al. (38)	Fase III	514 (94 MCL)	R-CHOP versus R-Bendamustin	91 (30)	21 mdr.	Ingen forskel mellem R-CHOP og R-B.
				93 (40)	35 mdr.	
Robak et al. (39)	Fase III	487	R-CHOP versus VR-CAP	89 (42)	16 mdr.	NR (54% 4 års OS)
				92 (53)	31 mdr.	NR (64% 4 års OS)
ENRICH (42)	Fase III	397	R-I + R-vedligehold Versus R-Bendamustin/R-CHOP+ R-vedligehold		65 mdr	NR (58% 5 års OS)
					42 mdr	NR (55% 5 års OS)
SHINE (ny ref)	Fase III	523	R-Bendamustin+ Ibrutinib+ R-I vedligehold i 2 år + I kontinuerligt versus R-Bendamustin plus R-vedligehold i 2 år	89.7 (65.5)	80.6 mdr.	NR 55% 7 års OS
				88.5(57.6)	52.9 mdr.	NR 56.8% 7 års OS
EHCO (ny ref)	Fase III	598	R-Bendamustin+ Acalabrutinib+ R-I vedligehold i 2 år + Acalabrutinib kont. versus R-Bendamustin plus R-vedligehold i 2 år	91(66.6)	66.4 mdr.	NR. 72.1 (49.8mdr. follow up)
				88(53.5)	49.6 mdr.	NR 73.8 (49.8 mdr follow up)

Behandlingen af svækkede patienter med reduceret dosis kemoterapi i tillæg med Rituximab (R-CHOP) eller R-CVP samt klorambucil i tillæg med Rituximab giver ofte kortvarig sygdomskontrol (45). Klorambucil i tillæg til Rituximab kan give et klinisk respons, specielt ved lav risiko MCL (46).

Ad anbefaling 20– ECHO studiet

ECHO studiet sammenlignede R-Bendamustin + R-vedligehold i 2 år og kontinuerlig behandling med Acalabrutinib med R-Bendamustin plus R-vedligehold i 2 år. I et tidlige studie SHINE havde man sammenlignet behandling med R-Bendamustin + R-vedligehold i 2 år og kontinuerlig behandling med Ibrutinib med R-Bendamustin plus R-vedligehold i 2 år. Efter en median follow up på 84.7 måneder var der en forbedret PFS hos patienter, der fik tillæg af Ibrutinib 80.6 måneder i forhold til patienter, der ikke fik tillæg af Ibrutinib 52.9 måneder (HR:0.75; 95% CI, 0.59-0.96; P=0.01). Der var ikke forskel på overlevelsen mellem de to grupper. Der sås mere toksicitet (grad 3/4) hos MCL-patienter, der fik Ibrutinib 81.5% i forhold til kontrolarmen 77.3%. Behandlingen med tillæg af Ibrutinib til R-Bendamustin plus R-vedligehold i 2 år er derfor ikke blevet standardbehandling (47).

I ECHO studiet sås efter follow up på 49.8 måneder en forbedret PFS hos MCL patienter, der fik R-Bendamustin + R-vedligehold i 2 år med tillæg af kontinuerlig Acalabrutinib 66.4 måneder i forhold til kontrolarmen 49.6 måneder (HR, 0.73;95% CI, 0.57-0.94; P=0.016). Der var ikke signifikant forskel i overlevelsen (HR, 0.86; CI95%, 0.65-1.13; P= 0.27). Grad 3 toxicitet eller mere var 88.9% i acalabrutinib armen og 88.2% i kontrolarmen (48).

Data fra ECHO studiet hos patienter med høj risiko MCL (TP53 mutation, blastoid/pleomorf variant, høj MIPI score, Ki67 $\geq$ 30%) blev præsenteret på EHA2025. PFS var signifikant bedre hos MCL-patienter, der fik tillæg af Acalabrutinib 49.5 måneder i forhold til kontrolarmen 36 måneder (HR 0.74;95% CI 0.55-0.99; P=0.0432). OS data var ikke signifikant (HR 0.66; 95% CI 0.53-1.10; P=0.1459). Anbefaling af behandling med R-Bendamustin-Acalabrutinib til høj risiko MCL-patienter skal ses i forhold til den dårlige prognose hos denne gruppe med behandling med R-Bendamustin + R-vedligehold i 2 år (49).

Ad anbefaling 21 – ENRICH studiet.

ENRICH studiet sammenlignede R-I + R-vedligehold i 2 år med enten R-Bendamustin + R-vedligehold i 2 år eller R-CHOP + R vedligehold i 2 år. Investigator kunne før randomiseringen vælge mellem R-CHOP eller R-Bendamustin som standardbehandling. PFS var signifikant bedre i behandlingsarmen med R+I+R-vedligehold 65.3 mdr. vs immunkemoterapi med enten R-Bendamustin (290 patienter) eller R-CHOP (107 patienter) + R-vedligehold 42.3 mdr. (hazard ratio 0.69, p-0.003). Det var ingen forskel i OS R+I 57.7% vs R-Immunterapi 54.5%. Der var ikke forskel i PFS hos MCL-patienter behandlet med R+I + R-vedligehold vs R-Bendamustin + R-vedligehold (hazard ratio 0.91 (0.66-1.25). R-CHOP + R vedligehold var inferior i forhold til R-Bendamustin + R vedligehold (42) [2a]. R-Ibrutinib + R-vedligehold i 2 år anses for ligeværdig med R-Bendamustin + R-vedligehold i 2 år specielt ved lav risiko MCL og anbefales til lav risiko MCL-patienter med comorbiditet, der skønnes ikke at kunne tåle behandling med Bendamustin.

Patientværdier og –præferencer

Baseret på klinisk erfaring ønsker ældre og eller svækkede MCL-patienter i langt de fleste tilfælde den mest effektive behandling, som medfører længst mulig sygdomskontrol. Tillæg af Acalabrutinib til R-Bendamustin giver bedre PFS specielt til højrisiko patienter, men der er ikke statistisk signifikant bedre OS. Overvejelse om behandling med covalent BTKi til MCL-patienter, der skønnes ikke at tåle R-Bendamustin skal ses i forhold til at give en effektiv behandling, der oftest tåles godt af patienterne.

Behandling af tilbagefald

28. Fornyet biopsi er ofte påkrævet mhp. dokumentation og prognosticering af recidiv, behovet må dog afhænge af individuelt skøn (D)

29. Recidiv efter immun-kemoterapi, og patienter, der ikke recidiverer indenfor 2 år efter 1. linje behandling med BTKi hæmmer a.m. TRIANGLE:

Anbefalet behandling er Covalent BTKi behandling (Ibrutinib, Acalabrutinib og Zanubrutinib) (B)

- Acalabrutinib og Zanubrutinib ved tilbagefald af MCL er ikke behandlet af medicinrådet. Acalabrutinib ved tilbagefald af MCL vurderes af Medicinrådet den 21. januar 2026. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling

30. Overvej at bruge Venetoclax i tillæg til Ibrutinib til BTKi naive MCL patienter (A) i udvalgte tilfælde på. Individuel vurdering

- Venetoclax holdig behandling til patienter med MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 28 og 30

Der foreligger kun få kontrollerede, randomiseret, recidiv studier. Der foreligger dog et fase III studie, hvor der er randomiseret mellem Ibrutinib og Temsirolimus, som viste at Ibrutinib var langt mere effektivt (50)[1b]. Resultatet medførte at Ibrutinib blev godkendt i Danmark ved recidiv af MCL. Der foreligger 5 fase II studier, hvor behandling med covalent BTKi indgår (4, 51-55). Der er ingen randomiserede studier, der sammenligner de forskellige covalente BTKi. De tre covalente BTKi anses som ligeværdige med hensyn til effekt [4]. Yderligere effekt af Rituximab eller Lenalidomid i tillæg til covalent BTKi behandling er ikke klarlagt (4). Valg af BTKi afhænger af komorbiditet, interaktion med anden medicin og bivirkningsprofil [4]. Hos yngre MCL-patienter med tilbagefald har Ibrutinib bedre effekt end Bendamustin baserede behandlinger ved tidlig relaps under 2 år, medens der ikke var forskel hos patienter med sent relaps efter 2 år (56) [2c]. Senere opfølgning har dog vist en bedre effekt af behandling med Ibrutinib til denne patientgruppe (57). Der er et fase III studie, hvor der er randomiseret mellem Venetoclax + Ibrutinib i 24 mdr. efterfulgt af Ibrutinib til progression vs. Ibrutinib til progression (SYMPATICO), som har vist bedre PFS i forhold til Ibrutinib (median PFS 31.9 vs 22.1

mdr., $p=0.0052$), uden bedring i OS (52) [1b].

Studier med covalent BTKi behandling ved relaps af MCL fremgår af tabel 4.

Tabel 4. Studier med covalent BTKi behandling ved relaps af MCL-patienter

Studie	Type	Inkluderede patienter	Regime	ORR% (CR%)	Median PFS	Median OS
Wang et al (55)	Fase II	111	Ibrutinib	68 (21) (CT)	13.9 måneder	NR (58% 18 måneder OS)
Wang et al (54)	Fase II	50	Rituximab- Ibrutinib	88 (50) (CT)	NR 69% (15 mdr PFS)	NR (85.5% 15 mdr. OS)
Jerkeman et al (4)	Fase II	50	Rituximab-Ibrutinib- Lenalidomid	76 (56) (PET)	16 måneder	22 måneder
Wang et al (53)	Fase II	124	Acalabrutinib	100 (49) (PET)	NR 67% (12 måneder PFS)	NR (87% 12 måneder OS)
Song et al (51)	Fase II	86	Zanabrutinib	84 (69) (PET)	22.1 måneder	NR (84.1% 12 måneder)
Wang et al. (52)	Fase III	267	Ibrutinib+Venetoclax versus.	82 (54) (PET)	31.9 måneder	44.9 mdr. (52.2 mdr OS)
			Ibrutinib+placebo	74% (32) (PET)	22.1 måneder	38 mdr. (52.2 mdr. OS)

Patientværdier og –præferencer

Baseret på klinisk erfaring ønsker ældre og eller svækkede MCL-patienter i langt de fleste tilfælde den mest effektive behandling, som medfører længst mulig sygdomskontrol, hvilket targeteret behandling med covalent BTKi er et udtryk for. Peroral behandling foretrækkes ofte og kemofri behandling er ofte en ønsket behandling hos MCL-patienter.

Alternative behandlingsmuligheder som kan overvejes, hvis behandling med BTKi ikke er en mulighed.

31. Overvej R-BAC efter 1. linje behandling med aggressiv induktionsbehandling med immun-kemoterapi med eller uden højdosis kemoterapi og autolog transplantation eller R-CHOP (D). Overvej at tilbyde R-BAC som bridging til allogen transplantation efter immunkemoterapi og BTKi hæmmer behandling, , hvis CAR-T behandling ikke er mulig (D)
32. R-Bendamustin kan tilbydes efter 1. linje behandling med aggressiv induktionsbehandling med immun-kemoterapi, med eller uden højdosis kemoterapi og autolog transplantation eller R-CHOP (B). Overvej brug af Bendamustin ved højrisiko MCL patienter, da det kan mindske effekten af

eventuel senere CAR-T behandling, specielt ved behandling med Bendamustin tæt på CAR-T behandling (> 9 mdr).

33. Ved kontraindikation for BTKi behandling eller 3. linje behandling efter BTKi kan R-Lenalidomid overvejes (C)
34. Overvej at tilbyde platinholdigt regime (R-GEMOX , R-DHAP eller R-DHAX og R-ICE) ved ønske om fortsat potent kemoterapi behandling (C)

Litteratur og evidensgennemgang

BTKi hæmmer behandling er den mest effektive behandling efter immun-kemoterapi både ved tidligt og sent tilbagefald (56). R-Bendamustin og R-BAC har vist god effekt på PFS, specielt ved tilbagefald efter 2 år (52). R-BAC kan bruges som induktionsbehandling før allogen transplantation (58). Brug af Bendamustin før CAR-T behandling hæmmer muligvis effekten af CAR-T behandling (59). Behandling med Lenalidomid kan overvejes ved kontraindikation for BTKi hæmmer behandling eller 3. linje behandling efter BTKi behandling (intolerance eller progression) (60).

Behandling af tilbagefald efter immun-kemoterapi og covalent BTKi behandling

35. Overvej CAR-T behandling med Brexu-cel som behandling i udvalgte tilfælde på individuel vurdering (A)

- CAR-T behandling med Brexu-cel patienter til MCL-patienter forventes vurderet den 21. januar 2026. Tilladelse om brug af CAR-T behandling med Brexu-cel kræver godkendelse af Den Regionale Lægemiddelkomité.

36. MCL patienter med comorbiditet, der skønnes ikke at tåle CAR-T behandling: Non-covalent BTKi Pirtobrutinib kan overvejes i udvalgte tilfælde på individuel vurdering

- Behandling med Pirtobrutinib til MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Tilladelse om brug af non-covalent BTKi behandling kræver godkendelse af Den Regionale Lægemiddelkomité.

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 35

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) er godkendt af EMA til patienter med MCL, der har tilbagefald efter to eller flere linjer behandling, inklusiv behandling med BTKi hæmmer. I et fase II studie ZUMA II blev 74 patienter behandlet med brexucabtagene autoleucel (61) [1b]. 59% af MCL-patienterne opnåede CR. Effekten sås også ved højrisikopatienter, såsom TP53 mutation og blastoid morfologi med risiko for hurtigt tilbagefald (61) [1b]. Bivirkninger af speciel karakter var grad 3 eller 4 neurotoksicitet (ICANS), der forekom hos 31% af patienterne i studiet. Effekten af brexucabtagene autoleucel er blevet bekræftet i et Real World

Data studie (62) [1b]. Patienter, som recidiverer efter allogen transplantation kan også tilbydes CAR-T behandling.

Ad anbefaling 36

I BRUIN stbdiat blev behandlingskrævende MCL patienter efter intolerance eller progression på covalent BTKi behandlet med tablet Pirtobrutinib 200 mg daglig kontinuerligt. 82.2% af patienterne var ophørt med covalent BTKi behandling grundet progression. ORR var 57.8% (CI 95%, 46.9-68.1), hvoraf 20% opnåede komplet respons. Efter en median follow up på 12 måneder var median DOR 21.6 måneder (CI95%, 7.5 til ikke opnået). 6 og 12 måneder DOR var henholdsvis 73.6% og 57.1% (63).

Patientværdier og –præferencer

MCL-patienter med tilbagefald efter immunkemoterapi og covalent BTKi inhibitor har en dårlig prognose med få effektive behandlingsmuligheder (60). Ofte er MCL-patienterne enten refraktære overfor kemoterapi eller at holdbarheden af behandlingen er med kort tidsinterval. CAR-T behandling er den mest effektive behandling til denne patientgruppe og kan reducere behovet for konsolidering med allogen transplantation.

Alternative behandlingsmuligheder

37. Overvej at tilbyde venetoclax holdig behandling efter immun-kemoterapi og BTKi behandling (B) i udvalgte tilfælde på individuel vurdering

- Venetoclax holdig behandling til patienter med MCL-patienter er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

38. Allogen stamcelletransplantation kan tilbydes op til ca. 70- årsalderen som non-myeloablative transplantation. Allogen transplantation gennemføres som non-myeloablative allogen HCT og er indiceret ved 2. eller 3. CR/PR (B) Der henvises til Rekommandationer for knoglemarvstranplantation (www.lymphoma.dk).

Litteratur og evidensgennemgang.

Ad anbefaling 37

Venetoclax-holdig behandling er dokumenteret i Nordiske Mantlecelle Gruppe NLG-MCL7 protokollen (VALERIA), et fase II-studie, hvor 59 patienter blev behandlet med Rituximab, Venetoclax og Lenalidomid. I studiet opnåede man en ORR på 63 % efter 6 måneder, med en median PFS på 21 måneder og en median samlet overlevelse (OS) på 31 måneder (5) [2b].

Ad anbefaling 38:

Allogen stamcelletransplantation er en potentiel kurativ behandling for yngre patienter med Mantlecelle lymfom, og langvarige remissioner er opnået, selv hos patienter med tidligt relaps, refraktær sygdom og

højrisiko-patienter med TP53-mutation (56-58) [2c]. Denne behandling kan tilbydes op til ca. 70-års alderen som non-myeloablative transplantation. Allogen transplantation udføres som non-myeloablative HCT og er indiceret ved 2. eller 3. CR eller PR. For yderligere detaljer henvises der til Rekommandationer for knoglemarvstransplantation (www.lymphoma.dk).

Strålebehandling af Mantlecelle lymfom

- 39. Overvej at tilbyde strålebehandling allerede i forlængelse af 1. linje behandling hvis der ikke er opnået CR vurderet ved PET-CT. Bestråling sker mod FDG optagende restlymfom: 30-36 Gy på 15-18 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner (B)**
- 40. I den palliative situation kan strålebehandling anvendes, med doser på 20-30 GY på 4-10 fraktioner. I tilfælde med behandlingsbehov men samtidig forventet kort restlevetid kan 4 Gy på 2 fraktioner vælges (C)**

Litteratur og evidensgennemgang.

Ad anbefaling 39 og 40: MCL er relativt strålefølsomt, og der er videnskabelig belæg for at overveje strålebehandling allerede i forlængelse af 1. linjebehandling, hvis komplet remission (CR) ikke opnås, som vurderet ved PET-CT. Strålebehandlingen rettes mod FDG-optagende restlymfom og administreres i doser af 30-36 Gy fordelt på 15-18 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner (64) [3b]. I den palliative situation er strålebehandling velegnet, her kan anvendes doser på 20-30 GY på 4-10 fraktioner (65). I tilfælde med behandlingsbehov men samtidig forventet kort restlevetid kan 4 Gy på 2 fraktioner vælges (66) [4].

Behandling af recidiv af MCL i CNS

- 41. Der anbefales behandling med Ibrutinib (B) eller anden covalent BTKi. Andre behandlingsmuligheder er behandling som ved primært CNS lymfom samt i udvalgte tilfælde på individuel vurdering CAR-T behandling (C)**

Behandling med CAR-T behandling til MCL-patienter med CNS involvering er ikke blevet vurderet af Medicin Rådet. Tilladelse om brug af CAR-T behandling til MCL patienter med CNS involvering kræver godkendelse af Den Regionale Lægemiddelkomité.

Litteratur og evidensgennemgang.

Der er sparsom evidens for behandling af MCL patienter med CNS involvering. Et studie var vist effekt med behandling med Ibrutinib (67) samt i en case report med acalabrutinib (68). CAR-T har i en case report (69).

Respons evaluering

- 42. CT (evt. PET-scanning) anbefales midtvejs og PET-CT anbefales efter afsluttet behandling (A) og for non-respondere planlægges rettidig recidiv behandling.**

Begyndende tumorsvind på Ibrutinib og Lenalidomid følges og kan efterhånden udvikle sig til egentligt respons (C)

43. Hvis der forud for behandlingsstart var involvering i KM og/eller colon anbefales hhv. fornyet KM prøve og/ eller koloskopi efter endt behandling med henblik på at vurdere behandlingsrespons (C)

Opfølgning

44. MCL-patienter der enten er tidligere behandlet eller følges med "wait and watch" anbefales:

- Klinisk kontrol eller med rutine blodprøver hver 3-6. måned i 5 år. Herefter klinisk og blodprøvekontrol én gang årligt i yderligere 5 år (C). Herefter kan det overvejes at afslutte patienten til videre kontrol hos egen læge (D).

Klinisk kontrol kan erstattes af telefonkontroller, videokontroller og PRO-skemaer efter lokale forhold og individuel vurdering. Indolent MCL kan efter lokale forhold og individuel vurdering tilbydes åbne forløb med mulighed for selvhenvendelse.

Der henvises til:

Opfølgningsforløb for patienter med Lymfom/CLL tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer. Dansk Lymfom Gruppe. Lymphoma.dk. (Bilag 3).

- Billeddiagnostik, typisk CT-scanning, anvendes kun ved klinisk mistanke om recidiv (D)
- Thyroideafunktion kontrolleres en gang årligt efter halsbestråling (D)
- Ved tegn på KM-svigt udføres fornyet KM (D)
- Ved uforklarlig diarree skal koloskopi med random biopsi gennemføres mht. evt. MCL recidiv med involvering i colon mucosa (D)

4. Referencer

1. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
2. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008;112(7):2687-93.
3. Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Gronbaek K, Elonen E, Raty R, et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014;123(19):2953-9.
4. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, Raty R, Wader KF, Laurell A, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2018;5(3):e109-e16.
5. Jerkeman M, Kolstad A, Hutchings M, Pasanen A, Meriranta L, Niemann CU, et al. MRD-driven treatment with venetoclax-R2 in mantle cell lymphoma: the Nordic Lymphoma Group MCL7 VALERIA trial. *Blood Adv*. 2024;8(2):407-15.
6. Cheah CY, George A, Gine E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(8):2119-23.
7. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014;124(8):1288-95.
8. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Haematolymphoid Tumours: Who Classification of Tumours*. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. 1 p.
9. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. 2015.
10. Fernandez V, Salameró O, Espinet B, Sole F, Royo C, Navarro A, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer research*. 2010;70(4):1408-18.
11. Nordstrom L, Sernbo S, Eden P, Gronbaek K, Kolstad A, Raty R, et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma—a Nordic Lymphoma Group study. *British journal of haematology*. 2014;166(1):98-108.
12. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, Jardin F, Briere J, Salles G, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(5):604-11.
13. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.
14. Scheubeck G, Jiang L, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Schmidt C, Unterhalt M, et al. Clinical outcome of Mantle Cell Lymphoma patients with high-risk disease (high-risk MIPI-c or high p53 expression). *Leukemia*. 2023;37(9):1887-94.
15. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell

- Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1-3.
16. Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, Eskelund CW, Geisler C, Rätty R, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;191(5):796-805.
 17. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386-94.
 18. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Rätty R, Jerkeman M, Eriksson M, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood*. 2010;115(8):1530-3.
 19. Kumar A, Eyre TA, Lewis KL, Thompson MC, Cheah CY. New Directions for Mantle Cell Lymphoma in 2022. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022(42):614-28.
 20. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, MÅ¼eller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3048-58.
 21. 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.
 22. NCCN. Mantle Cell Lymphoma. 2023.
 23. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13.
 24. Dabaja BS, Zelenetz AD, Ng AK, Tsang RW, Qi S, Allen PK, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol*. 2017;28(9):2185-90.
 25. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003;14(10):1555-61.
 26. 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.
 27. Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *Blood*. 2024;144:240-.
 28. Ladetto M, Gutmair K, Doorduijn JK, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, et al. Impact of Rituximab Maintenance Added to Ibrutinib-Containing Regimens with and without ASCT in Younger, Previously Untreated MCL Patients: An Analysis of the Triangle Data Embedded in the Multiply Project. *Blood*. 2024;144:237.
 29. Villa D, Larouche J-F, Cheung MC, Keating M-M, Zukotynski K, Tonseth P, et al. Rituximab Combined with Chemotherapy and Acalabrutinib Prior to Autologous Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: The Rectangle Trial. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):3042-.
 30. Cai Q, Xia Y, Huang H, Li Z, Huang H, Li G, et al. Frontline treatment with zanubrutinib plus rituximab (ZR) followed by short course R-DHAOx in patients with mantle cell lymphoma (MCL): Results of the phase II CHESS clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):7062-.

31. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* (London, England). 2016;388(10044):565-75.
32. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-60.
33. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouabdallah K, Gyan E, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1700-9.
34. Kumar A. What is the role of up-front autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):155-62.
35. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-84.
36. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Raty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *British journal of haematology*. 2016;175(3):410-8.
37. Kluin-Nelemans H, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520-31.
38. 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.
39. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1449-58.
40. Martin P, Cohen JB, Wang M, Kumar A, Hill B, Villa D, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):541-54.
41. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(10):944-53.
42. Lewis DJ, Jerkeman M, Sorrell L, Wright D, Glimelius I, Pasanen A, et al. Ibrutinib-Rituximab Is Superior to Rituximab-Chemotherapy in Previously Untreated Older Mantle Cell Lymphoma Patients: Results from the International Randomised Controlled Trial, Enrich. *Blood*. 2024;144:235.
43. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *The Lancet Haematology*. 2017;4(1):e15-e23.
44. Bega G, Riva M, Scapinello G, Rossella P, Finotto S, Sartori R, et al. Rituximab and Bendamustine (BR) Compared with Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine (R-BAC) in Previously Untreated Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Cancers*. 2021;13:6089.
45. Rampotas A, Wilson MR, Lomas O, Denny N, Leary H, Ferguson G, et al. Treatment patterns and outcomes of unfit and elderly patients with Mantle cell lymphoma unfit for standard immunochemotherapy: A UK and Ireland analysis. *Br J Haematol*. 2021;194(2):365-77.

46. Sachanas S, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Korkolopoulou P, Kontopidou FN, Athanasoulia M, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(3):387-93.
47. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(26):2482-94.
48. Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(20):2276-84.
49. Dreyling M, Zinzani PL, Pavlovsky MA, Bouabdallah K, Bastos-Oreiro M, John E, et al. MCL-725: Efficacy of Rituximab-Bendamustine With or Without Acalabrutinib in Patients With Untreated, High-Risk Mantle Cell Lymphoma: An Analysis of the Phase 3 ECHO Trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2025;25:S853.
50. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):770-8.
51. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. *Blood*. 2022;139(21):3148-58.
52. Wang M, Jurczak W, Trněný M, Belada D, Wrobel T, Ghosh N, et al. Ibrutinib Combined with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis Results from the Randomized Phase 3 Sympatico Study. *Blood*. 2023;142:LBA-2.
53. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659-67.
54. Wang ML, Lee H, Chuang H, Wagner-Bartak N, Hagemeister F, Westin J, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):48-56.
55. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
56. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021;35(3):787-95.
57. Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I, Mirandola M, Smedby KE, Tisi MC, et al. Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study. *Blood*. 2024;144(9):1001-9.
58. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):684-8.
59. 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.
60. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *Br J Haematol*. 2023;202(4):749-59.
61. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):555-67.
62. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2594-606.

63. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(24):3988-97.
64. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(5):909-33.
65. Yang JC. The Role of Radiation Therapy for Palliation of Hematologic Malignancies. *Semin Radiat Oncol*. 2025;35(1):11-5.
66. Ning MS, Milgrom SA, Gunther JR, Pinnix CC, Christopherson KM, Brooks ED, et al. Low-Dose (4 Gy) Radiation Therapy as an Effective Treatment Modality for Relapsed Refractory Mantle Cell Lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2018;102(3):e337-e8.
67. Rusconi C, Cheah CY, Eyre TA, Tucker D, Klener P, Gine E, et al. Ibrutinib improves survival compared with chemotherapy in mantle cell lymphoma with central nervous system relapse. *Blood*. 2022;140(17):1907-16.
68. Barrett A, Eyre TA, Bhuva S, Aljurf M, Fakhri RE, Ashshi MA, et al. Complete response of mantle cell lymphoma with central nervous system involvement at diagnosis with acalabrutinib - Case report. *EJHaem*. 2024;5(1):238-41.
69. Caillot A, Houillier C, Sourdeau E, Gazzano M, Uzunov M, Friser V, et al. Successful treatment by CAR T-cells in multi-refractory mantle cell lymphoma with central nervous system involvement. *Ann Hematol*. 2023;102(11):3295-7.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er primært tale om en omlægning af DLGs version af Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik og behandling af Mantle Cell Lymfom maj 2022 til i denne version 2.0 af retningslinjen om diagnostik og behandling af MCL. Der er benyttet systematisk søgning og udvælgelse af relevante studier fra pubmed i perioden maj til september 2024 samt fra internationale kongresser udført i 2023-2025. Relevante artikler er gennemgået af arbejdsgruppen. Søgestrategien er rapporteret i bilag 4.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatterne. Hans Bentzen har gennemgået litteraturen for opdatering af anbefalingerne i den kliniske retningslinje. Anders Krog Vistisen har gennemgået litteraturen for strålebehandling. Lise Mette Gjerdmund har gennemgået litteraturen indenfor patologi og diagnostik (TP53 mutationsundersøgelse). Der er lagt vægt på systematiske reviews og randomiserede studier med betydning for behandlingsvalg. Evidensniveauer og styrkegrader af anbefalinger, er baseret på Retningslinjeseekretariatets oversættelse og fortolkning af OCEBM levels of Evidence Working Group "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af MCL udvalget under DLG. 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

Retningslinjen har været til høring i primus 2025 i DLG-regi og vil efterfølgende blive præsenteret på et DLG-plenum møde den 21. maj 2026.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Nærværende retningslinje er fagligt godkendt i DLG regi, heraf godkendt af medlem af Dansk Lymfomgruppes bestyrelse Professor og overlæge Tarek El-Galaly (forperson), Professor og overlæge Thomas Stauffer Larsen og overlæge Jørn Starklint.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Retningslinjefunktionen i SundK den 3. december 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Brug af targeteret behandling og CAR-T kan udløse merudgifter, men det er anført, at disse behandlinger kun bør anvendes, hvis Medicinrådet har givet en generel anbefaling eller Den Regionale Lægemiddel Komité har godkendt behandlingen.

Behov for yderligere forskning

Ingen bemærkninger.

Forfattere og habilitet

Medlemmer af MCL udvalget under DLG

Hans Bentzen. Afdeling for Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital, Region Midt

Interessekonflikter

Adboard: Abbvie, AstraZeneca, Eli Lilly, Johnson&Johnson, MDS. Konsulent: Abbvie, AstraZeneca, Johnson&Johnson, Eli Lilly. Rejse: Abbvie, Johnson&Johnson, Roche.

Anders Krog Vistisen. Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Region Nord

Ingen interessekonflikter.

Christian Bjørn Poulsen. Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Region Sjælland

Ingen interessekonflikter.

Dorte Thoulstrup. Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Ingen interessekonflikter.

Jacob Haaber. Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Region Syd

Ingen interessekonflikter.

Lise Mette Gjerdrum. Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Region Sjælland

Ingen interessekonflikter.

Martin Hutchings. Afdelingen for Blodsygdomme, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Ingen interessekonflikter.

Pär Josefsson. Afdelingen for Blodsygdomme, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Tobias Ramm Eberlein. Afdeling for Blodsygdomme, Aalborg Universitetshospital, Region Nord

Ingen interessekonflikter

Støttet af:

Simon Husby. Afdelingen for Blodsygdomme, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Ingen interessekonflikter.

Trine Trap.

Jf. [Habilitetspolitikken](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger) 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>

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2025. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DLG senest januar 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra LYFO i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK), 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 DLBCL, 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. Dansk lymfomgruppe vurderer løbende behov for nye indikatorer, og det forventes at der vil ske udskiftning af enkelte indikatorer som kan sætte fokus andre steder i patientforløbene. 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 – Ændringslog fra sidste version

Nyt siden version 1.0

Beskrivelse af ændring
Beskedne ændringer fra version 1.0 til 1.1 i form af en opdatering over protokollerede behandlingsmuligheder, opdatering af evidensen for Rituximab vedligeholdelses behandling, data for CAR-T behandling og mindre sproglige rettelser/ præciseringer.

Bilag 2

TABLE 1. Prognostic Risk Scores of Patients With Treated Frontline Mantle Cell Lymphoma^{1-3,84}

Scoring System	Components	Calculation	Risk Group	Survival
MIPI	Age, ECOG PS, LDH, WCC	$0.03535 \times \text{age (years)} + 0.6978 \text{ (if ECOG PS} > 1) + 1.367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN}) + 0.9393 \times \log_{10}(\text{WCC per } 10^{-6})$	LR: < 5.70 IR: ≥ 5.70 HR: ≥ 6.20	Initial data: LR 5-year OS 60% IR median 51 months HR median 29 months Validation: 5-year OS: LR 83%, IR 63%, HR 34% ($p < .001$) 5-year TTF: LR 59%, IR 37%, HR 22% ($p < .001$)
MIPI-c	Age, ECOG PS, LDH, WCC, Ki67%	- Initial MIPI calculation as above - Ki67% ($< 30\%$ or $\geq 30\%$)	LR: LR MIPI + Ki67 $< 30\%$ LI: either LR MIPI + Ki67 $\geq 30\%$ or IR MIPI + Ki67 $< 30\%$ HI: either IR MIPI + Ki67 $\geq 30\%$ or HR MIPI + Ki67 $< 30\%$ HR: HR MIPI and Ki67 $\geq 30\%$	5-year OS: LR 85%, LI 72%, HI 43%, and HR 17% ($p < .001$)
MIPI-b	Age, ECOG PS, LDH, WCC, Ki67%	CBS: $0.03535 \times \text{age (years)} + 0.6978 \text{ (if ECOG PS} > 1) + 1.367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN}) + 0.9393 \times \log_{10}(\text{WCC}) + 0.02142 \times \text{Ki67\%}$	LR: CBS < 5.7 IR: CBS 5.7–6.5 HR: CBS ≥ 6.5	Median OS: LR not reached IR 58 months HR 37 months
s-MIPI	Age, ECOG PS, LDH, WCC	- Age: 1 point for 50–59, 2 for 60–69, 3 for ≥ 70 years - ECOG: 2 points for ECOG 2–4 - LDH/ULN ratio: 1 point for 0.67–0.99, 2 points for 1.0–1.49, 3 points for ≥ 1.50 - WCC $10^9/L$: 1 point 6.7–9.99, 2 points 10.0–14.99, 3 points ≥ 15.0	LR: 0–3 IR: 4–5 HR: 6–11	5-year OS: HR 38%

Abbreviations: CBS, combined biologic score; ECOG PS, ECOG Performance Status; HI, high intermediate; HR, high risk; IR, intermediate risk; LDH, lactate dehydrogenase; LI, low intermediate; LR, low risk; MIPI, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; MIPI-c, combined MIPI; MIPI-b, biologic MIPI; s-MIPI, simplified MIPI; OS, overall survival; TTF, time-to-treatment failure; ULN, upper limit of normal; WCC, white cell count.

Bilag 3 - Opfølgingsforløb for patienter med lymfom/CLL – tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer

De sygdomsspecifikke retningslinjer bør beskrive et standard post-terapeutisk opfølgingsforløb for patienter med lymfom/CLL. Retningslinjer bør også beskrive et opfølgingsforløb for patienter observeret uden tidligere behandling (watch and wait).

De sygdomsspecifikke retningslinjer beskriver, hvor hyppigt patienterne som udgangspunkt bør ses på forskellige tidspunkter i deres sygdomsforløb. Udgangspunktet har tidligere været kliniske kontroller med

fremmøde og blodprøver. Det er dog vigtigt at anføre, at der er tale om konsensusbaserede opfølgingsforløb. Der er således ikke tung evidens for, hvordan et opfølgingsforløb for lymfom/CLL bør tilrettelægges.

I de senere år har der været øget fokus på anvendelse af PRO og behovsstyrede kontrolforløb. Der er også efter COVID et øget brug af telefonkontroller og virtuelle kontakter i sundhedsvæsenet.

Dette dokument er et tillæg til vores kliniske retningslinjer. Dokumentet er godkendt af alle bestående retningslinjegrupper i regi af DLG. Det er udarbejdet for at sikre, at kontrolforløbene for lymfom/CLL er fleksible og inkluderer alternativer til kontroller med fremmøde.

Den behandlende læge kan i samråd med patienten kan tilrettelægge individualiserede opfølgingsforløb for lymfom/CLL, hvori der f.eks. kan indgå:

- Telefonkontroller
- Videokonsultationer
- PRO-skemaer
- Åbne forløb med mulighed for selvhenvendelse (lav-maligne lymfomer/CLL)

Disse elementer kan erstatte f.eks. (eller evt. dele af) fremmødekontrollerne. Det er vigtigt, at de individualiserede forløb tager udgangspunkt i patientens situation, herunder særligt egenomsorg og sygdomsindsigt. Det er således mere oplagt at inddrage virtuelle/elektroniske elementer i opfølgingsforløbet til patienter med god egenomsorg og som har en tilstrækkelig sygdomsindsigt, herunder forståelse for, hvornår man bør kontakte afdelingen. Dette er en vurdering, der bør foretages af klinikere med kendskab til patienten og kræver periodisk revurdering af om forudsætningerne fortsat er givet. Åbne forløb uden fastsatte aftaler kan være en mulighed ved lavmaligne lymfomer hos patienter, der efter nogle år med faste kontroller fortsat ikke har tegn på sygdomsaktivitet.

Dette dokument er et tillæg til retningslinjerne for:

1. CLL
2. Diffust storcellet B-celle lymfom
3. Perifere T-celle lymfomer
4. Follikulært lymfom
5. Marginalzone lymfomer
6. CNS lymfom
7. Mantlecelle lymfom
8. Lymfoplasmacytært lymfom/Mb Waldenstrøm
9. Aggressive B-celle lymfomer
10. Sjældne lymfoide leukæmier i hæmatologien
11. Hodgkin lymfom

Bilag 4 - Søgestrategi

Der er søgt i PubMed efter primære studier og systematiske reviews. Søgningen blev foretaget flere gange i perioden september 2023 til 4. januar 2024. Abstracts fra ASH 2023 og EHA 2024 App'en er søgt med søgeord Mantlecell lymphoma den 17. juli 2024.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Retningslinjesekretariatet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK). 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 tilgrundliggende 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 sidehenvisning 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 SundK.