



Folikulært Lymfom

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. oktober 2019 (DLG)

Administrativ godkendelse

10. marts 2020 (Sekretariatet for Kliniske retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 28. februar 2022

INDEKSERING

(Dansk Lymfomgruppe, Lymfom, delforløb, intervention)

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Udredning, stadietinddeling og risikostratifikation.....	2
Primær linjehandling af lokaliseret follikulært lymfom (FL), grad 1-3a	2
Asymptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a stadium III-IV.....	2
Primærbehandling, symptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a, stadium III-IV.....	2
Vedligeholdelsesbehandling til patienter (>18 år) med follikulært lymfom (FL).....	3
Recidiv af follikulært lymfom, grad 1-3a, stadium III-IV.....	3
Behandling til patienter med høj-risiko follikulært lymfom.....	3
Responseevaluering og kontrol efter afsluttet primærbehandling.....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	6
Udredning, stadietinddeling og risikostratifikation.....	6
Primær linjehandling af lokaliseret follikulært lymfom (FL), grad 1-3a	7
Asymptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a stadium III-IV.....	8
Primærbehandling, symptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a, stadium III-IV.....	10
Vedligeholdelsesbehandling til patienter (>18 år) med follikulært lymfom (FL).....	13
Recidiv af follikulært lymfom, grad 1-3a, stadium III-IV.....	15
Behandling til patienter med høj-risiko follikulært lymfom.....	17
Responseevaluering og kontrol efter afsluttet primærbehandling.....	18
4. Referencer	20
5. Metode	27
6. Monitoreringsplan.....	29
7. Bilag	30
8. Om denne kliniske retningslinje.....	61

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation

1. Der bør optages vanlig anamnese og klinisk undersøgelse, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, tegn på ekstranodal involvering, herunder særligt symptomer på primær transformation med B-symptomer på primærtransformation med B-symptomer (vægt, nattesved og feber) (se tabel 1) (B).
2. Performancestatus (ECOG) bør registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives (B).

Primær linjehandling af lokaliseret follikulært lymfom (FL), grad 1-3a

3. Primær linjehandling af patienter (>18 år) med FL bør følge tabel 2 (B).

Asymptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a stadium III-IV

4. Behandling af asymptomatisk FL grad 1-3a stadium III-IV bør følge tabel 3 (B).

Primærbehandling, symptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a, stadium III-IV

5. Den enkelte patientansvarlige læge eller site beslutter, evt. via MDT-konference, hvilket regime (R-CVP, R-CHOP og R-bendamustin), som er passende balanceret mellem bivirkninger/toksicitet og effekt til den enkelte patient (>18 år) (se tabel 4) (A).
6. Follikulært lymfom grad 1-3a stadium III-IV med behandlingsindikation bør opstartes med Rituximab og/eller kemoterapi (Bendamustin, CVP, CHOP eller tilsvarende regime) (se tabel 4) (A).
7. Ved 1. linje og evt. relaps bør patienter tilbydes peroral clorambucil med eller uden rituximab som palliationsbehandling (D).

Vedligeholdelsesbehandling til patienter (>18 år) med follikulært lymfom (FL)

8. Rituximab vedligehold efter induktionsbehandling af FL kan gives i op til 2 år efter individuel vurdering (se tabel 5) (A).

Recidiv af follikulært lymfom, grad 1-3a, stadium III-IV

9. Hos alle patienter med mistanke om relaps/progression skal en ny biopsi fra velegnet lymfominfiltreret område tages med henblik på at kunne lægge en velovervejede behandlingsstrategi (se tabel 6).
10. Behandlingsalgoritmer bør indeholde individualiseret beslutningstagen, som balancerer patientkarakteristika, præferencer og comorbiditeter med behandlingsrelaterede faktorer som effekt, toksicitetsprofile, og virkningsmekanisme for at kunne opnå en længerevarende remission med god livskvalitet.

Behandling til patienter med høj-risiko follikulært lymfom

11. Patienter med follikulært lymfom med forventet kort overlevelse (<2 års remission på primær behandling, høj FLIPI-score, 2. eller 3. relaps eller transformation til DLBCL) bør evalueres mhp. autolog – eller allogeen stamcelletransplantation (Auto- eller Allo-SCT) (B).

Responseevaluering og kontrol efter afsluttet primærbehandling

12. Responseevaluering og kontrol af patienter med follikulært lymfom efter afsluttet primærbehandling bør følge tabel 6 (B).
13. Rutinemæssig skanning anbefales ikke efter afsluttet primærbehandling, men tæt opfølgning hos enkelte patienter suppleret med relevant billeddiagnostik er påkrævet.

2. Introduktion

Follikulært lymfom (FL) udgør i den danske lymfomdatabase, LYFO, omkring 18 % af non-Hodgkin lymfomer, og er dermed den næst-hyppigste lymfom-subtype i Danmark efter diffus storcellet B-celle lymfom (1). Det svarer til en hyppighed (incidensrate) på 4/100.000. Incidensen er to-puklet med en primær stigning i aldersintervallet 35-54 år og en sekundær stigning efter 75-års alderen i en dansk population (2). Patienten præsenterer sig typisk med et eller flere tilfældigt fundne lymfomer, ofte udbredt i flere nodale lokalisationer (hals, mediastinum, aksiller, abdomen og lysker). Ved stadietindelingen har 15-20 % lokaliseret stadium, hvoraf formentlig kun ganske få har primært ekstranodal follikulært lymfom. Ved præsentation og på et givent tidspunkt i sygdomsforløbet kan FL transformere til et aggressivt DLBCL, hvilket oftest fremsiger en mere dystre prognose (3). Follikulært lymfom kan ofte initialt observeres uden behandling i en kortere eller længere periode, men forløbet er i øvrigt karakteriseret ved kortere og kortere remissioner efter gentagne behandlinger over mange år. I LYFO er FL registreret på landsplan siden år 2000 og i 2018 er medianoverlevelsen endnu ikke nået. Ca. 20% af FL har dog en dårlig prognose med tidlig progression eller transformation efter 1. linje behandling og har kun kort forventet restlevetid med mindre de kan tilbydes en autolog - eller allogene stamcelletransplantation (4).

Gradering af FL efter hvor mange store celler (centroblaster), som kan identificeres per high power field, i henhold til disse kriterier opdeles FL i histologisk grad 1-3. Grad 3 opdeles endvidere i grad 3a og 3b. Grad 1 til 3a opfattes som det klassiske indolente FL med lav proliferationsrate (Ki-67 ekspression). Grad 3b med solide ansamlinger af centroblaster ligner klinisk, cytogenetisk og prognostisk mere DLBCL (5).

Hovedproblemet med tumorgraderingen er først og fremmest interobservatørvariation. Den kliniske og prognostiske betydning hviler på retrospektive opgørelser uden overbevisende konsistens i data. På lignende vis har områder med diffus vækstmåde i en biopsi med FL været genstand for intens forskning uden væsentlig prognostisk betydning (6).

FL er en vigtig cancerbiologisk model. Op mod 90% har translokationen t(14;18)(q32;q21). Denne involverer et rearrangement og deregulering af bcl-2 genet, som pga. translokationen bliver flyttet fra kromosom 18 til kromosom 14 i umiddelbar nærhed af IgH locus. Dette medfører en overekspression af bcl-2 onkogenet med deraf følgende overekspression af det anti-apoptotiske bcl-2 protein. Translokationen kan påvises hos næsten alle med FL grad 1-2, mens forekomsten af t(14;18) kan mangle ved især grad 3 FL og ved kutane former for FL. Med nye molekylærbiologiske metoder (NGS, etc) har det genetiske landskab fået en ny dimension i studier af follikulært lymfom med bl.a. identifikation af forstyrrelser i den epigenetiske regulation (7).

Formål

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

Patientgruppe

Alle patienter diagnosticeret med FL, opstået de novo eller ved recidiv. De sjældne pædiatriske former behandles i børneonkologisk regi. Patienter med transformation behandles i henhold til retningslinjen for behandling af DLBCL.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor målgruppen for arbejdet primær er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Udredning, stadieinddeling og risikostratifikation

1. Der bør optages vanlig anamnese og klinisk undersøgelse, hvor der lægges vægt på oplysning om varighed og væksthastighed af lymfeknuder eller tumor, tegn på ekstranodal involvering, herunder særligt symptomer på primær transformation med B-symptomer på primærtransformation med B-symptomer (vægt, nattesved og feber) (se tabel 1) (B).
2. Performancestatus (ECOG) bør registreres under objektiv undersøgelse ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Undersøgelse	Indhold
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen bør være stillet på repræsentativt biopsimateriale med beskrivelse af lymfeknudens arkitektur, og hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke, det er tilfældet, bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages.
Klinisk-kemiske undersøgelser:	EVF, MCV, MCHC, Hgb, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter, KFNT, APTT, ALAT, BASP, bilirubin, CRP, Kalium, Natrium, Kreatinin, Karbamid, LDH, Urat, Calcium-ion, IgG, IgA, IgM, M-komponent, TSH, beta-2 mikroglobulin, B-glukose
Andre	Erytrocytttype (blodtype), HIV-ab, CMV-ab, EBV-ab, HBV-udredning (HBsAg, HBc-ab), HCV-ab, DAT test, Urin-Glucose, Urin-Albumin.
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT scanning i diagnostisk billedkvalitet.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til "Rekommandationer for vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" (www.lymphoma.dk).

Supplerende undersøgelser	<p>MR-scanning af cerebrum ved mistanke om CNS-nær sygdom, som for eks. aksiale- og ansigtsskelet, nasalt, paranasale sinus eller orbitalt samt ved mistanke om transformation og spredning intracerebralt.</p> <p>Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter ved mistanke om CNS sygdom, herunder transformation. Der sendes til biokemi (celletælling, glukose og protein) samt cytologi, flowcytometri og dyrkning + resistens. Altid ekstra glas til køleskab.</p> <p>MUGA eller Ekkokardiografi bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før kardiotoxisk kemoterapi).</p>
Nedfrysning af sæd og kryopræserving af ovarievæv:	<p>Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi tilbydes nedfrysning af sæd. Ved HDT eller scrotal bestråling er der stor risiko for varig infertilitet.</p> <p>Yngre kvinder (<35) kan ved behandling med 6 x CHO(E)P /CVP, henvises tilbydes evt. kryopræserving af ovarievæv. Der henvises til retningslinje på hematology.dk</p>
Risikostratificering	<p>FLIPI og/eller FLIPI-2 bør udregnes for alle patienter jf. nedenstående, hvor hver faktor tæller med 1 point:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alder > 60 år • Stadium III-IV • LDH over øvre normalgrænse • Hgb <7,5 mmol/l • Nodale sites > 4

Tabel 1: Undersøgelser i forbindelse med udredning, stadietildeling og risikostratifikation

De diagnostiske kriterier for follikulært lymfom baserer sig den opdaterede WHO-klassifikation fra 2016 (6). Der findes internationale rekommandationer for stadietildeling (8), hvorfra ovenstående anbefalinger stammer. Prognostiske faktorer baseres på udregning af FLIPI (9). Molekylære prognostika i tillæg til FLIPI er fortsat i en eksplorativ fase og benyttes ikke i den daglige rutine (10). Anbefalingen af blodprøver er primært begrundet i sund fornuft, samt kravene til indtastning i den nationale kvalitetsdatabase LYFO.

Primær linjehandling af lokaliseret follikulært lymfom (FL), grad 1-3a

3. Primær linjehandling af patienter (>18 år) med FL bør følge tabel 2 (B).

Litteratur

To klassiske observationsstudier med W&W til lokaliseret FL har ikke længere relevans (11, 12), da disse har været på et lille selekteret patientmateriale og lokaliseret FL nu opfattes som en potentiel kurabel sygdom (13) [B]. Der foreligger flere randomiserede til bestemmelse af optimal stråledosis og forbedret langtidsoverlevelse

(14-16). Et stort multicenterstudie med deltagelse af over 500 patienter bekræfter værdien af optimal stadienddeling (17).

Evidensgennemgang

Sygdomsgruppe: FL alle aldre (> 18 år)	Behandling
Stadium I/ IE - II/ IIE, bulk ej defineret	Radioterapi efter ILROG-kriterier [B]

Tabel 2: Primærbehandling linjehandling af patienter med FL, grad 1-3a.

Lokaliseret FL er potentielt kurativ, hvorfor en W&W-strategi aldrig har slået helt igennem (11, 12) [C, B]. Radioterapi (RT) har igennem mange år været standard til lokaliserede follikulære lymfomer, hvilket bekræftes i en stor retrospektiv SEER analyse med forbedret sygdomsspecifik og overall survival samt relapse-free survival hos 50 % efter 10 år (14) [B]. Randomiserede fase III studier viser at reduceret stråledosis og omfang fortsat kan give uændret god sygdomskontrol (15, 17, 18) [B]. ILROG-studiet giver holdepunkter for værdien af PET/CT mhp. at finde sandt lokaliserede FL, idet stadium II FL også klarede sig langt dårligere end stadium I (16) [B]. Systemisk kemoterapi som tillæg til RT er der ikke fundet evidens for (19) [B].

Patientværdier og – præferencer

Patienter efterspørger behandling, når de får diagnosticeret FL. Den kliniske erfaring viser mindre skepsis til RT end systemisk kemoterapi.

Rationale

Både FL (grad 1-3A) stadium 1, 1E samt i visse tilfælde sammenhængende stadium 2/2E kan opnå langvarig sygdomskontrol efter radioterapi som eneste terapiform uden brug af immun og/eller kemoterapi (13, 20) [B].

Asymptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a stadium III-IV

4. Behandling af asymptomatisk FL grad 1-3a stadium III-IV bør følge tabel 3 (B).

Litteratur

Randomiserede studier med i alt 881 patienter har vist, at Watch and Wait stadig er en rationel tilgang til FL med stadium III-IV sygdom uden symptomer (21-23). Observationsstudier (203 patienter) over lang tid og et dansk populationsbaseret databasestudie med 286 FL-patienter (2000-2011) bekræfter, at W&W fortsat er anvendelig (24, 25).

Undersøgelser viser, at den generelle overlevelse (OS) af FL ikke er signifikant forskellig, hvad enten asymptomatiske FL-patienter med dissemineret sygdom og lav tumorbyrde behandles med systemisk immunkemoterapi eller observeres med W&W. Disse FL-patienter anbefales derfor W&W, indtil symptomatisk sygdom afgiver behandlingsindikation.

Evidensgennemgang

Sygdomsgruppe: Alle >18 år, FL, grad 1-3a	Behandling
Stadium III - IV, non-bulk, asymptomatisk iht GELF-kriterier	Watch and Wait indtil symptomatisk sygdom [B]

Tabel 3: Behandling af asymptomatisk FL grad 1-3a stadium III-IV.

I 1984 beskriver Horning & Rosenberg en population af indolente lymfomer, som initialt blev fulgt uden behandling (24). Andelen af transformation til Diffus storcellet lymfom var ikke signifikant forskellig fra behandlede patienter. Flere patienter havde spontan regression af FL. Der beskrives 5- og 10-års OS på hhv. 82 og 73 % (24).

I 1997 Brice et al rapporterede et 3-armet RCT med 193 non-bulky avanceret FL-patienter randomiseret til hhv.: W&W (indtil ind til symptomatisk progression), Prednimustin 200 mg/ m² 5 d/måned i 1½ år eller Interferon 5 MU/dag i 3 mdr - derefter 5 MU x3/uge i 15 mdr. Efter 45 mdr. median opfølgning var OS eller død af lymfom ikke signifikant forskellig mellem grupperne (5 år) med 78%, 70% og 83%. Af W&W-patienterne havde over 20 % ikke fået systemisk behandling efter 96 mdr. opfølgning (21) [2b].

I et randomiseret studie fra 2003 rapporterer Ardeschna udfaldet af randomisering mellem straks-behandling med chlorambucil 10 mg kontinuerligt eller W&W til avanceret non-bulky FL. Radioterapi var tilladt i begge grupper af symptomatiske lymfeknuder. Efter 16-års median opfølgning var OS eller død af lymfom ikke forskellig mellem de 2 grupper (median OS på hhv 5,9 år - chlorambucilgruppen og 6,7 år W&W-gruppen). I W&W-gruppen havde 19 % ikke fået systemisk behandling efter 10 års opfølgning (22) [1b].

I 2012 havde Solal-Céligny et al 120 patienter med lavt tumorbyrde FL, som blev fulgt med W&W. Beslutningen om W&W blev oprindeligt taget af den enkelte læge og patient. Median opfølgningstid 64 måneder. Fireårs FFP var 79 % og ikke ringere end en prognostisk sammenlignelig gruppe behandlet med Rituximabbaseret behandling (69 %). OS (5 år) var hhv. 87 og 88 % for W&W og R-baseret behandling (25) [1c].

Ardeschna rapporterer i 2014 et 3-armet RCT-studie (W&W vs R-monoterapi – induktion med 4 serier og R-induktion + 2 års R-vedligehold) til FL med lav tumorbyrde. R-induktion uden vedligeholdelsesarm blev lukket tidligt af psykologiske årsager (dårlig rekruttering). Studiet fandt en signifikant forskel i Time To Progression (TTP), hhv. 54 % i W&W-gruppen (der blev behandlet med 3 år) og 12 % i R-vedligehold-gruppen. Det forplantede sig ikke en signifikant forskel i forlænget overlevelse (OS) efter 3 år (hhv. 94 % for W&W og 97 % for R-arm). Mest markant var at R-vedligeholdelsesarmen rapporterede markant bedre livskvalitet end resten. TTP i R-vedligeholdelsesarmen var dog ikke signifikant forskellig fra R-induktionsarmen, men studiet blev symbolsk for Wait & Worry (23) [1b].

I 2015 beskrev et dansk studie 286 patienter med avanceret fase FL diagnosticeret i perioden 2000 - 2011, som observeredes i W&W. Progressionsfri overlevelse (PFS) efter 5 år var 35 %, og OS efter 10 år var 65%.

Kumulativ risiko for lymfom-død inden for 10 år var 13 %. Histologisk transformationsrisiko efter 10 år var 22%. W&W konkluderedes fortsat at være en rational strategi for at undgå overbehandling af lav-risiko FL (26) [2c].

Patientværdier og – præferencer

Grundig information til den ny-diagnosticerede FL-patient om behandlingsmuligheder og hvorfor W&W er fornuftigt i den givne situation. Nogle patienter foretrækker og plæderer for behandling.

Rationale

Baseret på de ovennævnte randomiserede studier har man ganske enkelt ikke fundet nogen signifikant forbedring i den generelle overlevelse (OS) men kun i remissionsvarighed (FFP) og tid til næste behandling (TTP). Kohortestudierne bekræfter disse resultater.

Primærbehandling, symptomatisk follikulært lymfom (FL) grad 1-3a, stadium III-IV

- 5. Den enkelte patientansvarlige læge eller site beslutter, evt. via MDT-konference, hvilket regime (R-CVP, R-CHOP og R-bendamustin), som er passende balanceret mellem bivirkninger/toksicitet og effekt til den enkelte patient (>18 år) (se tabel 4) (A).**
- 6. Follikulært lymfom grad 1-3a stadium III-IV med behandlingsindikation bør opstartes med Rituximab og/eller kemoterapi (Bendamustin, CVP, CHOP eller tilsvarende regime) (se tabel 4) (A).**
- 7. Ved 1. linje og evt. relaps bør patienter tilbydes peroral clorambucil med eller uden rituximab som palliationsbehandling (D).**

Litteratur

Fire randomiserede studier med Rituximab + kemoterapi vs kemoterapi alene: Marcus (321 ptt.) (27) GLGLSG (428 ptt) (28); EGSGHOS (201 ptt) (29); Brightstudiet (419 ptt) (30); To RCTs (non-inferioritetsstudier) Rummel (514 ptt) (31); RELEVANCE-studiet (1030 ptt) (32) og retrospektiv kohorte Mondello (grad 3A FL, 101 ptt) (33).

Rituximab RCTs: SAKK 35/98 202 (34) og RESORT-trial (289 ptt) (35). Kemofri behandling – Nordic trials (321 ptt cross sectional follow up af 2 RCTs) (36). RCT mellem Rituximab og Obinutuzumab med sædvanlig kemobackbone (1202 ptt) (37). Single center study Martinelli ang. Chlorambucil + Rituximab (38). ESMO-guideline (39) og en RCT (40) om hepatitis B profylakse.

Evidensgennemgang

Sygdomsgruppe: Alle >18 år, FL, grad 1-3a	Behandling
Dissemineret og symptomatisk sygdom	Rituximab-Bendamustin [A]
	Rituximab-CVP [A]
	Rituximab-CHOP [A]

Tabel 4: Primærbehandling til patienter (>18 år) med symptomatisk FL grad 1-3a, stadium III-IV.

Der er aktuelt 3 regimer (R-CVP, R-CHOP og R-bendamustin), som har været anvendt nogenlunde ligeværdigt de sidste godt 10 år til behandling af follikulært lymfom. Patientpopulationen er imidlertid ganske heterogen mht. comorbiditet og "fitnes". Hertil skal variation i den biologiske aggressivitet også have indflydelse. Der foreligger desværre ingen randomiserede studier af de 3 regimer sat op mod hinanden, men BRIL-studiet antyder en fordel ved R-bendamustin versus R-CHOP (31). Det enkelte patientansvarlige læge eller site beslutter, evt. via MDT-konference, hvilket regime, som er passende balanceret mellem bivirkninger/toksicitet og effekt til den enkelte patient.

I Danmark er der tradition for anvendelse af peroral clorambucil med eller uden rituximab som palliationsbehandling i både 1. linje og evt. ved relaps [D]. Nye kemofrie regimer trænger sig efterhånden på, idet RELEVANCE-studiet påviste non-inferiority mellem Revlimid + Rituximab og kemoterapi + Rituximab (begge regimer efterfulgt af Rituximab vedligehold) som primær behandling (32). Revlimid + Rituximab er godkendt af FDA til behandling af relaps af follikulært lymfom (se senere).

Udover de mest almindeligt anvendte værktøjer som performance score (ECOG eller Karnofsky), kan medtages en vurdering af:

- 1) Comorbiditet. De to mest anvendte værktøjer er ved "The Cumulative Illness Rating Scale" CIRS og Charlson Comorbidity index.
- 2) Vurdering af ADL (Behov for hjælp, Activities of daily living – ADL)
- 3) Ernæringsstatus (Mini Nutritional Assessment)
- 4) Polyfarmaci (mediceringennemgang/sanering)
- 5) Psyko-social support (boligforhold, kontakt til pårørende, netværk)
- 6) Mentalfunktion (MMSE)
- 7) Funktionelle tests ("Up and Go", "Tinetti Gait and Balance Test", Hånd gribe styrke)

Ovenstående kan vurderes indenfor rammerne af Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), som anvendes i geriatrien, men som ikke er tilstrækkeligt valideret hos hæmatologiske patienter og i øvrigt sjældent er praktisk anvendeligt i daglig klinik (41). Der kan ikke på de foreliggende data anbefales specifikke scoringssystemer, som kan guide behandlingsstrategien hos ældre patienter med FL.

"Watch and wait" som primær behandling er en velkendt og anerkendt tilgang til behandling af low-tumorburden FL. Det er beskrevet i tidligere anbefaling.

Ad immunkemoterapi

Standardbehandling til patienter med symptomer eller behandlingskrævende sygdom i øvrigt (B-symptomer, forhøjet LDH, cytopenier sekundære til knoglemarvsinfiltration, bulk, potentiel eller manifest organpåvirkning

som defineret i eksempelvis GELF kriterier) er en kombination af Rituximab og kemoterapi [1, A]. Dette er dokumenteret i flere store randomiserede studier, hvor tillæg af Rituximab til regimerne CVP, CHOP og MCP alle viste signifikant bedre overlevelse (27-29). Et enkelt studie har senere vist, at Bendamustin er minimum ligeværdigt med CHOP i forhold til overlevelseshparametre, men til gengæld er mindre toksisk i forhold til neutropeni, infektioner, alopeci og neurotoxicitet (31). BRIGHTH studiet (en randomisering mellem R-Bendamustin vs R-CVP og R-CHOP) har vist tilsvarende, men overlevelseshdata på langt sigt afventes (30). I forhold til responsrater var R-Bendamustin som minimum ligeværdigt med de to øvrige regimer, inklusiv til FL, grad 3, men follow-up er foreløbig for kort til at vurdere "time to events". Det er endvidere uvist om sammenligningen mellem R-CHOP, R-CVP og R-Bendamustin ville falde anderledes ud, hvis behandlingen blev efterfulgt af R-vedligeholdelsesbehandling. I DK anvendes aktuelt både R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin som ligeværdige muligheder til 1. linje terapi. Der kan ikke gives en klar anbefaling af valg mellem disse muligheder. Valget bør afhænge af en individuel vurdering af patienten herunder biologisk alder, komorbiditet og potentiel toxicitet. Til ældre svækkede kan Leukeran med eller uden Rituximab overvejes (38) [3b]. Immunterapi kombineret med Lenalidomid har vist non-inferioritet i forhold til Rituximab + kemoterapi og tåles med få bivirkninger og kan være et lovende behandlingsalternativ (32). Obinutuzumab er et nyt 2.-generations CD20 antistof, som kombineret med kemoterapi (CHOP, CVP og Bendamustin) og efterfølgende vedligehold har vist sammenlignelig effekt med R-baserede regimer, men med markant toksicitet (42). Obinutuzumab anbefales derfor ikke til FL. Ved behandling med Rituximab hos patienter med positiv hepatitis B serologi anbefales profylaktisk antiviral behandling (40).

Immunkemoterapi er kemoterapi overlegen, hvilket flere studier har vist. Skrøbelige patienter kan have gavn af Rituximab alene, evt. kombineret med et peroralt alkylende cytostatikum (chlorambucil) for at optimere effekten. Kemoterapi kombineret med 2.-generations CD20-antistoffer (Obinutuzumab) bidrager ikke yderligere til klinisk effekt grundet høj toksicitet.

Ad Rituximab vedligeholdelsesbehandling

Effekten af Rituximab i op til 2 år efter induktionsbehandling med immunkemoterapi diskuteres i den efterfølgende anbefaling. Der er for nuværende ikke fundet evidens for at anvende Rituximab vedligeholdelsesbehandling efter induktionsbehandling med Bendamustin.

Ad Rituximab monoterapi

Kan overvejes som alternativ til patienter, hvor toxicitet relateret til kemoterapi ønskes undgået (høj alder, ikke-lymfomrelateret dårlig performance, patientens ønsker) [2b]. Evidensen baserer sig især på et enkelt studie, hvor Rituximab standarddosering 4 gange med en uges intervaller alene versus efterfulgt af yderligere 4 gange Rituximab standarddosering hver 2. måned (34) [2b]. Studiet viste signifikant bedre progressionsfri overlevelse i sidstnævnte gruppe og således anbefalet dosering som 1. linjebehandling (4 ugentlige R + 4 R / 2. måned). Tillæg af R-vedligehold fandtes ikke signifikant bedre end at gentage 4 ugentlige R-behandlinger ved senere progression bedømt på median Time To Treatment Failure (35). To Nordiske studier viste også god effekt af Rituximab monoterapi og for nogle patienters vedkommende suppleret med interferon (36).

Patientværdier og – præferencer

Baseret på klinisk erfaring efterspørger patienterne oftest den mest effektive og samtidig den mindst bivirkningstunge behandling.

Det er ikke altid givet på forhånd, hvilken behandling som er mest oplagt til den enkelte patient, og patienten bør her tages særligt med på råd, da afvejning af toksicitet og effekt må indgå i beslutningen.

Rationale

Behandlingen af FL tager altid udgangspunkt i den enkelte patient samt det faktum, at vedkommende ikke har udsigt til at blive helbredt. Behandlingsmæssigt skal man derfor have så stor en effekt med så lille en bivirkningsomkostning som muligt. Low-tumor burden patienter tilbydes W&W i udgangspunktet (21-23). R-mono (4 behandlinger) til den psykisk skrøbelige patient med tvivlsom livskvalitet til et W&W-forløb (35). High tumor burden FL-patienter med symptomatisk sygdom (evt. understøttet af GELF-kriterier) anbefales opstart med R-kemoterapi, hvor afdelings- og patientpræference bestemmer, hvilket kemoterapiregime, som foretrækkes (30, 31). Patienter i CR/PR kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med Rituximab (43), hvis det i samråd med patienten skønnes hensigtsmæssigt – se anbefalingen om R-vedligehold.

Vedligeholdelsesbehandling til patienter (>18 år) med follikulært lymfom (FL)

8. Rituximab vedligehold efter induktionsbehandling af FL kan gives i op til 2 år efter individuel vurdering (se tabel 5) (A).

Litteratur

Der findes få randomiserede kliniske studier og de væsentligste er gennemgået nedenfor. Disse studier samt internationale guidelines fx ESMO-guidelines danner grundlaget for anbefalingen.

Evidensgennemgang

Sygdomsgruppe: Alle >18 år, FL, grad 1-3a	Behandling
Primær behandling med R-CVP eller R-CHOP	R-vedligehold hver 2. måned i op til 2 år [B]
Primær behandling med R-Bendamustin	Kan <u>ikke</u> anbefales R-vedligehold [A]
Relapsbehandling med R-CVP eller R-CHOP	R-vedligehold hver 3. måned i op til 2 år [C]

Tabel 5: Vedligeholdelsesbehandling efter induktionsbehandling af follikulært lymfom.

I PRIMA studiet (43) [1b] blev patienter i minimum partiel remission efter R-kemoterapi (R-CVP og R-CHOP) randomiseret til vedligeholdelse med Rituximab versus ingen behandling. Der er ved 8 års opfølgning ingen overlevelsesegevinst ved vedligeholdelsesbehandlingen, men en statistisk signifikant forskel i PFS. Der blev ej heller fundet forskel i livskvalitet.

I ECOG E1496 (44) [1b] er effekten af Rituximab vedligeholdelsesbehandling undersøgt for en bred gruppe af lavmaligne lymfomer. Follikulære lymfomer udgør mere end halvdelen af patienterne og der foreligger en subanalyse for follikulære lymfomer. Tolkningen er vanskeliggjort, idet Rituximab ikke er givet under

induktionsbehandlingen. På trods af dette er der ved undersøgelsen ikke påvist en overlevelsesgevinst, men en forskel i PFS.

I SAKK/35/03 (45) [1b] er længden af R-vedligeholdelsesbehandling undersøgt, Rituximab hver 2 måned i henholdsvis 8 måneder (4 doser) versus vedligeholdelsesbehandling i op til 5 år. Der blev ikke fundet forskel i OS.

I HUSUM Study (46) [1b] er Rituximab vedligeholdelsesbehandling versus observation undersøgt hos patienter i PR eller CR efter enten R-CVP eller R-CHOP. Resultaterne er sammenlignelige med resultaterne i PRIMA studiet.

Risikoen for transformation synes mindre, hvis der er givet R-vedligehold i PRIMA-studiet. Transformationerne sker dog tidligt efter behandlingsophør (58 % inden for det første år) (47) [2a]. En stor retrospektiv analyse af > 10.000 patienter indikerede flere transformationer blandt patienter, som ikke modtog Rituximab og kun Rituximab i induktion end patienter, som fik Rituximab vedligehold. Patienterne har dog fået forskellige typer af kemoterapi og indsamlet fra RCTs og forskellige registre. Overall survival var ikke forskellig i de 3 grupper (48) [2a].

I GALLIUM studiet (42) [1b] er Rituximab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med Obinutuzumab. Der ses en trend i retning af signifikant længere PFS hos de Obinutuzumab behandlede, men ej heller forskel i OS.

Ardeshtna et al (23) [1b] har undersøgt Rituximab behandling hos patienter med follikulært lymfom med lav tumorbyrde og højt stadie. Der randomiseres til enten WW, 4 Rituximab behandlinger efterfulgt af WW samt 4 ugentlige Rituximab behandlinger efterfulgt af Rituximab vedligeholdelsesbehandling hver 2 måned i to år. I praksis er undersøgelsen et studie, der sammenligner WW og Rituximab behandling til denne patientkategori. Der er på opgørelsestidspunktet ingen forskel i OS.

I relapssituationen kan det stadig være relevant at overveje R-vedligehold (49) [C] specielt for de patienter, som ikke fik R-vedligehold efter primær behandling. Hvis der i en relapssituation ikke er et tilbud om autolog transplantation, kan det erfaringsmæssigt være en mulighed at forsøge en fornyet vedligeholdelsesbehandling med Rituximab, hvor andre behandlingsmuligheder synes udtømte. Opfølgning har ikke vist effekt på generel overlevelse, men på progressionsfri overlevelse (49). Man bør være tilbageholdende ved tegn på manglende effekt af Rituximab eller vedvarende infektionstendens (specielt ved samtidig hypogammaglobulinæmi).

Det bør, i samråd med patienten, afgøres hvorvidt der skal gives R-vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling. For R-vedligeholdelsesbehandling taler muligheden for længere PFS end ved observation, men også potentielt flere bivirkninger. Dette kan være et relevant argument hos ældre hvor man ønsker at undgå kemoterapi. Imod vedligeholdelsesbehandling taler det faktum, at der ikke er forskel i OS og ingen forskel i livskvaliteten hos patienterne.

Der foreligger flere randomiserede studier, hvor Rituximab vedligeholdelsesbehandling sammenlignes med observation, med lang follow-up periode. PRIMA-studiet, som er det største af disse studier, har efter > 8 års opfølgningstid ikke er fundet signifikant bedre overlevelse af FL-patienter, som har modtaget R-vedligehold.

Samme konklusion er fundet i "ECOG E1496", som dog indeholder resultater fra andre lavmaligne lymfomer. Enkelte retrospektive opgørelser har indikeret bedre OS ved R-vedligehold, andre viser ingen forskel i OS. Resultaterne viser dog samstemmende forbedret PFS. Rituximab vedligeholdelsesbehandling er forbundet med flere bivirkninger end "observation", her kan fx øvre luftvejsinfektioner nævnes. Der foreligger ikke undersøgelser hvor Rituximab vedligeholdelses-behandling, efter primærbehandling med R-Bendamustin, er sammenlignet med observation.

Patientværdier og – præferencer

Hvorvidt der skal gives Rituximab vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje behandling vil afhænge af patientens præference. Hvis patienten vægter PFS og tid til næste kemoterapibehandling højst kan der gives Rituximab vedligeholdelsesbehandling. Hvis patienten vægter frihed for behandling og færrest mulige bivirkninger efter 1 linjebehandling vil der normalt ikke gives Rituximab vedligeholdelsesbehandling.

Rationale

Der er således ikke påvist hverken forlænget overlevelse eller en bedring i livskvaliteten for patienter der modtager Rituximab vedligeholdelsesbehandling efter første linje behandling. Der ses samstemmende forlænget PFS. Rituximab vedligeholdelsesbehandling er forbundet med flere bivirkninger end observation. Beslutningen om hvorvidt der skal anvendes Rituximab vedligeholdelsesbehandling efter 1 linje behandling bør derfor nøje overvejes og beslutningen bør træffes i samråd med patienten. For mange patienter vil vedligeholdelsesbehandling ikke være indiceret.

For anvendelse af R-vedligeholdelsesbehandling taler muligheden for længere PFS end ved observation, men også potentielt flere bivirkninger. Dette kan være et relevant argument hos fx ældre, hvor man ønsker at undgå kemoterapi.

Recidiv af follikulært lymfom, grad 1-3a, stadium III-IV

- 9. Hos alle patienter med mistanke om relaps/progression skal en ny biopsi fra velegnet lymfominfiltreret område tages med henblik på at kunne lægge en velovervejede behandlingsstrategi (se tabel 6).**
- 10. Behandlingsalgoritmer bør indeholde individualiseret beslutningstagen, som balancerer patientkarakteristika, præferencer og comorbiditeter med behandlingsrelaterede faktorer som effekt, toksicitetsprofile, og virkningsmekanisme for at kunne opnå en længerevarende remission med god livskvalitet.**

Litteratur

Der foreligger ingen studier, hvor man direkte har sammenlignet behandlingsfri observation med straks-behandling. Data kommer fra retrospektive opgørelser. Cheah CY & Seymour JF er udgangspunktet for litteraturgennemgangen (4).

Sygdomsgruppe: Alle >18 år, FL, grad 1-3a	Behandling, relaps
Asymptomatisk	Watch and wait strategi [C]
Tidlig relaps/progression efter primær behandling	Overvej clinical trial (se højrisiko FL) [C]
Relaps/progression efter primær behandling	Benyt individuel behandlingsstrategi [C]

Tabel 6: Relaps behandling til patienter (>18 år) med follikulært lymfom grad 1-3a, stadium III-IV.

Evidensgennemgang

Litteraturen peger på, at fornyet behandling ikke behøver igangsættes straks recidiv af FL påvises. Som i den primære behandlingssituation er der ingen evidens for at behandling bør institueres, før der forligger symptomatisk sygdom. Tidligt recidiv (< 2år efter afsluttet behandling), stor tumorbyrde og ved stadig progression bør igangsætning af behandling overvejes.

Der er ingen etableret behandlingsstandard ved symptomatisk relaps af FL. Protokollert behandling bør derfor eftersøges. Behandlingsvalg afhænger af den kliniske situation og patientens komorbiditet. R-kemobaserede regimer, som benyttes i 1.linje, er oplagte valg. Ved langvarig remission efter 1. linjebehandling kan denne gentages, hvis ko-morbiditeter tillader dette (R-Bendamustine eller R-CHOP lignende regimer). Ved kort remissionsvarighed anvendes et ikke-krydsresistent regime, hvis ingen relevante protokoller er tilgængelige.

W&W kan i et teoretisk perspektiv være et godt argument som beslutning ved recidiv af FL (4). Ved CLL er der fundet tegn på selektion af resistente subkloner, hvis der ydes et vedvarende pres af cytostatisk behandling mod sygdommen og patientens immunsystem heller ikke har mulighed for at restituere sig (50, 51). Ældre studier fra Stanford havde indikeret at patienter med lokaliseret tilbagefald af FL uden behandling klarede sig lige så godt som patienter, der modtog radioterapi (52). Fra PRIMA trial rapporteredes om en overvægt af transformation til DLBCL i kohorten, som ikke modtog R-vedligehold (15 % mod 4 % i R-vedligeholdskohorten) (48). Transformation sker for hovedparten inden for det første 1 år og signalerer vigtigheden af en ny biopsi ved tidlig recidiv. Meignan anfører at stor tumor volumen med tegn på vedvarende progression bør evalueres ift. at opstarte behandling, da baseline volumen er korreleret til prognose (53). En opgørelse af Rituximab-refraktære FL viste, at 20 % af patienterne blot blev fulgt med W&W eller best supportive care, hvilket blev vurderet på individuel patient-basis (54). I flere guidelines er det anbefalet strategi (39, 55, 56).

FL-patienter med hurtigt recidiv og behandlingskrævende bør behandles med et ikke-krydsresistent regime, dvs. patienter, som primært har modtaget CHOP, bør have Bendamustin i en recidivsituation, hvis ikke der findes et relevant protokoltilbud. Behandling planlægges på individuelt niveau, men disse patienter har i udgangspunktet en dårlig prognose (57). En særlig udfordring er FL-patienter med progression under R-vedligehold, hvor studier har antydnet Obinutuzumab som en behandlingsmulighed (58) for herefter at bridge til auto-HSC – evt. allo-HSC.

Efter minimum 2 recidiver er Idelalisib blevet godkendt til FL på baggrund af et studie publiceret i NEJM (59). I Danmark er der ikke fundet tilstrækkelig evidens for at kunne bruge Idelalisib som 3. linje behandling. Aktuelt er der ved flere danske centre adgang til protokollert behandling med PI3K-hæmmere (Citadel-studierne til både follikulært lymfom og mantle celle lymfom). I USA er Revlimid + Rituximab d. 29-05-2019 godkendt til relapsbehandling af FL og marginal zone lymfomer på baggrund af AUGMENT-studiet (60). Europæisk

godkendelse afventes mhp at kunne tilbyde FL-patienter en ikke-kemoterapibaseret relapsbehandling. Til recidiverende Rituximab-refraktære FL har GADOLIN-studiet påvist signifikant længere overlevelse ved behandling med Bendamustin-Obinotuzumab (58). Behandlingen medførte mange bivirkninger og blev bl.a. på den baggrund ikke godkendt af Medicinrådet i Danmark til behandling af FL.

Patientværdier og – præferencer

Den kliniske hverdag fortæller om forskellige patientpræferencer på meget individuel basis, herunder angst for at vente på behandlingskrævende sygdom og bekymringer for flere bivirkninger af kemoterapi.

Behandling til patienter med høj-risiko follikulært lymfom

11. Patienter med follikulært lymfom med forventet kort overlevelse (<2 års remission på primær behandling, høj FLIPI-score, 2. eller 3. relaps eller transformation til DLBCL) bør evalueres mhp. autolog – eller alloge stamcelletransplantation (Auto- eller Allo-SCT) (B).

Litteratur

Et Cochranestudie (61) opsamler i 2012 (før-R-æraen) 5 randomiserede studier (RCTs) med i alt 1093 pts, hvoraf de 4 er RCTs med anvendelse af Auto-SCT i 1. linje behandling af FL. Den senere litteratur er præget af retrospektive registeropgørelser og mindre hospitalsopgørelser, bl.a. med sammenligning af Allo- og Auto-SCT og inddragelse af Rituximabs indflydelse på resultaterne. Flere studier fokuserer på tidlig recidiv og transformation til DLBCL. Der foreligger ingen randomiserede studier på området efter 2012.

Evidensgennemgang

Der er ingen holdepunkter for forlænget OS ved auto-SCT i forbindelse med 1. linje behandling af FL baseret på et Cochrane systemisk review fra 2012 (før-Rituximab-æraen), hvor man inkluderede 5 open-label RCTs (61) [B]. CUP-trial inkluderede tidligere behandlede FL, som blev randomiseret til Auto-SCT vs yderligere kemoterapi efter 3 indledende serier med minimum opnået partiel remission (PR). Såvel PFS som OS var signifikant bedre i Auto-SCT-armen (62). Flere retrospektive opgørelser har fundet lang OS efter Auto-SCT ved recidivbehandling af FL (rFL), inklusiv transformerede FL (tFL) til diffus storcellet lymfom – DLBCL og indolente lymfomer generelt (63-65). I efter-Rituximab-æraen bekræftes disse resultater, herunder vigtigheden af kemosensitiv sygdom og Auto-SCT senest efter 2. recidiv (66, 67). Såvel tidligere R-behandlede som R-naive patienter har gavn af HDT med ASCT ved recidiv eller transformation (68-72). Bedst mulig cytoreduktion bør efterstræbes forud for ASCT, så det bedste resultat opnås (73). De novo transformeret FL til DLBCL kan ikke dokumenteres at have gavn af HDT med ASCT i 1. linje for yngre < 60 år (3, 67, 71). Til en særlig udsat gruppe af patienter med tidlig relaps af FL (< 2 års remission), kan Auto-SCT være et vigtigt skridt til sygdomskontrol på længere sigt (58, 74, 75).

Alloge transplantation med matched HLA-forligelig søskende eller MUD donor (Allo-HCT) kan også være behandlingstilbud til den udvalgte patient (76). Reduced Intensity Transplantation (RIC) har sammenlignet med en myeloablativ tilgang en betydelig lavere behandlingsrelateret mortalitet NRM og er nu den foretrukne

metode (77-80). En del studier har sammenlignet Allo-HCT med Auto-SCT uden påviselig forskel i OS (71, 81, 82). Karakteristisk for Allo-HCT er en høj NRM men en lav recidivrate og mulig helbredelse på langt sigt, hvor de autolog transplanterede har en lavere NRM men en betydelig recidivrisiko. En konkret risikovurdering kan i nogle tilfælde styrke indikationen for Allo-HCT fremfor Auto-SCT (81).

Med en stadig tilgang af nye lægemidler, som kan rykke på indikationen for Allo- og Auto-SCT, argumenteres for, at mange sygdoms- og patientafhængige faktorer bør tillægges værdi inden indikationen stilles (83-85).

Omkring 20 % af FL har markant dårligere overlevelse (OS) end de resterende 80 %. Multiple faktorer prædikerer dårligere overlevelse, herunder kortvarig respons på primær behandling, høj FLIPI-score, etc. Auto-SCT og Allo-SCT er behandlingsmodaliteter, som er vist at kunne give FL-patienter generelt men specielt high-risk FL-patienter længerevarende remissioner. Der er ikke evidens for at anbefale Auto- eller Allo-SCT i primærbehandlingen af FL, da der ikke er effekt på overall survival (OS). Ved > 1. linje behandling af FL foreligger ingen sikker evidens for at anbefale Auto-SCT over Allo-SCT, men Auto-SCT gøres i de fleste tilfælde før Allo-SCT, hvis der foreligger kemosensitiv sygdom.

Responseevaluering og kontrol efter afsluttet primærbehandling

- 12. Responseevaluering og kontrol af patienter med follikulært lymfom efter afsluttet primærbehandling bør følge tabel 6 (B).**
- 13. Rutinemæssig skanning anbefales ikke efter afsluttet primærbehandling, men tæt opfølgning hos enkelte patienter suppleret med relevant billeddiagnostik er påkrævet.**

Litteratur og evidensgennemgang

Efter kurativt indiceret lokal strålebehandling følges patienter generelt hver 4-6 måned og kan afsluttes efter 3-5 år hvis der ikke er påvist recidiv.

Efter systemisk behandling følges patienterne normalt hver 3-4 måned i 2 år, herefter hver 6 måned i yderligere 3 år efterfulgt af årlige kontroller. Man kan overveje afslutning til egen læge efter i alt 7-10 års opfølgning og selvfølgelig genhenvielse ved mistanke om recidiv.

Samme opfølgning anbefales generelt hos patienter der observeres uden behandling.

Fra set under behandlingsforløbet er der ingen indikation for rutinemæssige scanninger.

Evidensen for anvendelse af blodprøver er beskedent. Man kan overveje alene at anvende blodprøvekontrol til patienter hvor der mistænkes recidiv efter fx 2 års opfølgning.

Interimscanning	Såfremt der anvendes interimscanning anbefales at det foretages der anvendes PET/CT. [C]
Scanning efter afsluttet behandling	Ved evaluering af behandlingsrespons anbefales PET/CT (3)6 til 8 uger efter afslutning af kemoterapi cyklus, eller 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling. [B]
Opfølgning for patienter, FL grad 1-2, som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned i 4 år, hvorefter patienten kan overvejes afsluttet. [C]
Opfølgning for patienter, FL grad 3a, som har opnået CR	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første år, herefter hver 6. måned i 6 år, hvorefter patienten kan overvejes afsluttet. [C]
For patienter, hvor responseevaluering (eotPET/CT) ikke viser CR	Der tilrådes, at patienten diskuteres ved MDT-konference. Ved resterende lokaliseret sygdom kan supplerende strålebehandling gives, evt. behandlingsfri observation (W&W). [C]
Patienter i W&W uden behandling	Klinisk opfølgning hver 3. måned det første år, herefter hver 6. måned i 6 år, hvorefter patienten kan overvejes afsluttet. [C]

Tablet 7: Responseevaluering og kontrol til patienter med follikulært lymfom efter afsluttet primærbehandling.

Der foreligger beskeden dokumentation for hvor hyppigt der skal udføres klinisk og billeddiagnostisk kontrol efter afsluttet primærbehandling. For patienter i PR vil der være store individuelle variationer afhængigt af den kliniske problemstilling, men hvis asymptomatisk er W&W helt i overensstemmelse med almindelig international praksis (39).

Rutinemæssig skanning anbefales ikke, men tæt opfølgning hos enkelte patienter suppleret med relevant billeddiagnostik vil være påkrævet. Et opfølgningsforløb vil derfor ikke altid følge et standardiseret program, hvor sygdomsprogression er uafklaret.

Patientværdier og –præferencer

Alle anbefalinger vedrørende opfølgning aftales i samråd med den enkelt patient og kan individualiseres efter behov.

4. Referencer

1. Den landsdækkende LD. National Årsrapport, Malignt lymfom og CLL. 2017.
2. D'Amore F, Christensen BE, Thorling K, Pedersen M, Jensen MK, Boesen AM, et al. Incidence, presenting features and prognosis of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. Population-based data from a Danish lymphoma registry. *Leuk Lymphoma*. 1993;12(1-2):69-77.
3. Madsen C, Pedersen MB, Vase MO, Bendix K, Moller MB, Johansen P, et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(2):393-9.
4. Cheah CY, Seymour JF. When to treat patients with relapsed follicular lymphoma. *Expert review of hematology*. 2017;10(3):187-91.
5. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011;96(9):1327-34.
6. Swerdlow H, Sohani AR, Pileri SA, Harris NL, Jaffe ES, Stein H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *WHO Classification of Tumours*. 4 ed 2017.
7. Huet S, Sujobert P, Salles G. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(4):224-39.
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
9. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
10. Huet S, Tesson B, Jais JP, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *The Lancet Oncology*. 2018;19(4):549-61.
11. Soubeyran P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hoerni B. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I0 follicular lymphoma? A study of 43 consecutive patients in a single center. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1996;7(7):713-8.
12. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(8):1454-9.
13. Jacobson CA, Freedman AS. Early stage follicular lymphoma, current management and controversies. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):475-9.
14. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010;116(16):3843-51.

15. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3797-806.
16. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, Chelius M, Chau K, Balogh A, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood*. 2019;133(3):237-45.
17. 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(1):86-92.
18. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):457-63.
19. MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, Macann A, Davis S, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2918-25.
20. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):49-58.
21. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1110-7.
22. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9383):516-22.
23. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):424-35.
24. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *The New England journal of medicine*. 1984;311(23):1471-5.
25. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(31):3848-53.
26. El-Galaly TC, Bilgrau AE, de Nully Brown P, Mylam KJ, Ahmad SA, Pedersen LM, et al. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. *British journal of haematology*. 2015;169(3):435-44.
27. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23.
28. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone

- (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
29. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1986-92.
 30. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
 31. 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.
 32. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2018;379(10):934-47.
 33. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Cerchione C, Nappi D, Mauro E, et al. Bendamustine plus Rituximab Versus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma Grade 3A: Evidence from a Multicenter, Retrospective Study. *The oncologist*. 2018;23(4):454-60.
 34. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4480-4.
 35. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(28):3096-102.
 36. Lockmer S, Ostenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson AS, Wahlin BE, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;JCO1800262.
 37. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44.
 38. Martinelli G, Montoro J, Vanazzi A, Andreola G, Liptrott S, Radice D, et al. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematol Oncol*. 2015;33(4):129-35.
 39. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v83-v90.
 40. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved

- hepatitis B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(22):2765-72.
41. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(3):544-62.
 42. Marcus Re DAJAK, et al. Obinutuzumab-based induction and maintenance prolongs progression-free survival (PFS) in patients with previously untreated follicular lymphoma: primary results of the randomized phase 3 GALLIUM study. Abstract #6. Presented at the 2016 ASH Annual Meeting, December 4, 2016; San Diego, California.
 43. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9759):42-51.
 44. Barta SK, Li H, Hochster HS, Hong F, Weller E, Gascoyne RD, et al. Randomized phase 3 study in low-grade lymphoma comparing maintenance anti-CD20 antibody with observation after induction therapy: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1496). *Cancer*. 2016;122(19):2996-3004.
 45. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(5):495-500.
 46. Schneider T, Rosta A, Losonczy H, Radvanyi G, Ujj G, Egyed M, et al. Efficacy and Tolerability of a 2-Year Rituximab Maintenance Therapy in Patients with Advanced Follicular Lymphoma after Induction of Response with Rituximab-Containing First Line-Regimens (HUSOM Study). *Pathology oncology research : POR*. 2018;24(2):199-205.
 47. Federico M, Caballero Barrigon MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *The Lancet Haematology*. 2018;5(8):e359-e67.
 48. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2575-82.
 49. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853-8.
 50. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152(4):714-26.
 51. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Rossi D, Minga E, Villamor N, et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(2):329-36.
 52. Mac Manus MP, Rainer Bowie CA, Hoppe RT. What is the prognosis for patients who relapse after primary radiation therapy for early-stage low-grade follicular lymphoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(2):365-71.
 53. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three

- Multicenter Studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(30):3618-26.
54. Solal-Celigny P, Leconte P, Bardet A, Hernandez J, Troussard X. A retrospective study on the management of patients with rituximab refractory follicular lymphoma. *British journal of haematology*. 2018;180(2):217-23.
 55. McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *British journal of haematology*. 2012;156(4):446-67.
 56. National Comprehensive Cancer N. NCCN Guidelines version 1.2015 non-Hodgkin lymphoma. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network. 2015.
 57. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(23):2516-22.
 58. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1081-93.
 59. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(11):1008-18.
 60. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1188-99.
 61. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;1:CD007678.
 62. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3918-27.
 63. Friedberg JW, Neuberger D, Gribben JG, Mauch P, Anderson KC, Soiffer RJ, et al. Autologous bone marrow transplantation after histologic transformation of indolent B cell malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1999;5(4):262-8.
 64. Sabloff M, Atkins HL, Bence-Bruckler I, Bredeson C, Fergusson D, Genest P, et al. A 15-year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed, and nontransformed follicular lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(8):956-64.
 65. Eide MB, Lauritzsen GF, Kvalheim G, Kolstad A, Fagerli UM, Maisenholder M, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B-cell non-Hodgkin lymphomas. A Norwegian multi centre phase II study. *British journal of haematology*. 2011;152(5):600-10.

66. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Lynch JC, Bociek GR, Weisenburger DD, et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(1):36-42.
67. Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *British journal of haematology*. 2013;163(4):487-95.
68. Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(19):3166-75.
69. Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3614-20.
70. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 2011;96(8):1128-35.
71. Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(9):1164-71.
72. Jimenez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yanez L, Novelli S, Hernandez-Garcia MT, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1631-40.
73. Schmitz N, Kloess M, Reiser M, Berdel WE, Metzner B, Dorken B, et al. Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and autologous stem cell transplantation: early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis aggressive lymphoma. *Cancer*. 2006;106(1):136-45.
74. Jimenez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yanez L, Novelli S, Hernandez-Garcia MT, et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. *Hematological oncology*. 2018;36(5):765-72.
75. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, Stewart C, Oh DH, Peters A, et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(1):133-41.
76. Pulsoni A, Cappelli LV, Ballotta L, Canichella M, Serrao A, Annechini G, et al. Current and future therapeutic approaches for the treatment of follicular lymphoma. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18(9):931-41.
77. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de Witte T, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is

- associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2003;31(8):667-78.
78. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 2003;102(10):3521-9.
79. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(23):3695-700.
80. Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(8):1440-8.
81. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(11):1409-14.
82. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, DiGilio A, Ahmed S, Agrawal V, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018;124(12):2541-51.
83. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*. 2013;98(7):1014-21.
84. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2016;127(17):2055-63.
85. Epperla N, Hamadani M. Hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell and follicular lymphoma: Current controversies and advances. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2017;10(4):277-84.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet med repræsentanter fra alle hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Litteratursøgning

Litteratursøgningen er gennemført i perioden 01. december 2018 til 13. december 2018 af overlæge Lars Munksgaard i samarbejde med gruppens øvrige medlemmer, som løbende har meldt litteratur ind.

Der er anvendt tre-trins søgning og adaptation. Der er søgt efter eksisterende guidelines i Medline, som kunne bruges som afsæt til nogle af anbefalingerne. Endvidere blev der søgt efter systematiske reviews, metaanalyser og sekundærlitteratur i Medline. Søgeord og kombinationer fremgår under bilag, appendiks I - Søgeprotokol.

Der er søgt efter sekundær og primær litteratur i PubMed afgrænset på sprog (dansk og engelsk) for at begrænse antallet af hits. Der blev ikke afgrænset i forhold til alder, studiedesign eller andet, for at finde så meget relevant litteratur som muligt. Til litteratursøgningerne blev der opstillet følgende in- og eksklusionskriterier til udvælgelse af studier på baggrund af titel og abstract gennemlæsning.

Inklusionskriterier:

- Follikulært lymfom, grad 1-3a > 18 år
- Studier på dansk og engelsk

Eksklusionskriterier:

Follikulært lymfom, grad 3b

Litteraturgennemgang

Gruppens medlemmer har gennemgået litteraturen og udvalgt de relevante publikationer.

De inkluderede studier er vurderet med udgangspunkt i vejledninger fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, herunder ud fra Oxford levels of evidence. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med klinisk og forskningsmæssig kompetence. Alle gruppens medlemmer er bedt om at vurdere referencerne til de enkelte anbefalinger og komme med ændringsforslag, som efterfølgende skal opnå konsensus.

Særligt vedrørende anbefalingen om Rituximab vedligeholdelsesbehandling har der hersket nogen uenighed, idet en fraktion har ønsket, at R-vedligehold skal være et tilbud til alle FL-patienter efter induktionsbehandling. Der foreligger ikke evidens for at give R-vedligehold efter Rituximab + bendamustine induktion, men fremtidige studier inkluderende dette regime medtager vedligeholdelsesbehandling. Specielt ved afprøvningen af nye CD20 antistoffer har der vist sig markant toksicitet ved kombination med Bendamustine. Denne anbefaling er derfor blødt noget op, så det enkelte center selv kan afgøre, hvordan de vil forholde sig.

Formulering af anbefalinger

Hele forfattergruppen deltog i formulering af anbefalingerne. Forud herfor var evidensgrundlaget og udkast til anbefalinger rundsendt. Afvejning mellem positive effekter og skadevirkning blev diskuteret i gruppen og

sammenholdt med tiltroen til evidensen. Gruppen har lagt stor vægt på studiernes metodiske kvalitet, herunder særligt risikoen for bias.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til bl.a. patientorganisationer, da anbefalingerne angår en specifik lymfomsubtype, som det umiddelbart ikke skønnes at være så kendt i folks bevidsthed i patientforeninger som fx LyLe. Der bør komme udvikling på dette felt.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været forelagt gruppens medlemmer og deres arbejdssteder inden endelig godkendelse. En arbejdsgruppe under DMCGen bestående af 7 hæmatologer og en patolog har udarbejdet retningslinjen med afsæt i Retningslinjesekretariatets vejledninger og metoder. Der er blevet arrangeret et møde i Odense mhp. at diskutere, hvilke ændringer i retningslinjen, som skal fremgå. Desværre gør formen, at retningslinjen mister noget af sin uddannelsesmæssige værdi for yngre læger på vej i specialet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af anbefalingerne i retningslinjen vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Randomiserede studier angående Rituximab vs Riuximab + kemoterapi efterfølgende ± vedligehold; R-bendamustine ± vedligehold vs R-CHOP/CVP ± vedligehold; Randomiseret studie mellem R-vedligehold efter induktion vs efter 1. relaps.

Forfattere

- Lars Munksgaard, Hæmatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde (Formand)
- Paw Jensen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg.
- Ida Blok Sillesen, Hæmatologisk afdeling, Aarhus
- Karin Vissing/ Lars Munksgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense
- Rasmus H. Thomsen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde
- Trung Do, Hæmatologisk afdeling, Herlev
- Michael Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
- Stanislaw Pulzynski, Hæmatologisk Afdeling, Holstebro
- Helle Knudsen, Patologisk afdeling, Herlev
- Lars Møller Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Herlev

6. Monitoreringsplan

Plan for audit og feedback

Retningslinjen præsenteres ved Dansk Lymfomgruppes halvårige plenummøder mhp. feedback fra andre hæmatologer. På baggrund af den danske lymfomdatabase kan forskning i FL bidrage til at udvikle denne retningslinje.

7. Bilag

Appendiks I – Søgeprotokol for anbefaling 1-11

Emne – anbefaling 1

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	<i>Diagnosen af follikulært lymfom skal baseres på fjernelse af hel lymfeknude eller stor kirurgisk biopsi</i>
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.

Emneord	Populationen¹	Intervention¹	Sammenligningsintervention¹	Outcomes¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

¹ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

indsættes.				
------------	--	--	--	--

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apq.csg.cg.mpg.ph.sg.sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=20)

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("classification"[Subheading] OR "classification"[All Fields] OR "classification"[MeSH Terms]) AND grading[All Fields]	20
#1	Add	("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND ("classification"[Subheading] OR "classification"[All Fields] OR "classification"[MeSH Terms])	897

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 2

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrensning af emne	
Baggrund	Cytogenetik eller FISH-undersøgelse mhp. biologisk karakteristik af FL gøres ikke rutinemæssigt
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: <i>Engelsk og Dansk</i> Publikationstype(-r): <i>Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.</i>

Emneord	Populationen ²	Intervention ¹	Sammenligningsintervention ¹	Outcomes ¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg.csg.cg.mpg.p.h.sg.sc	Ej relevant	LM

² Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=125)

Search	Add to builder	Query	Items found
#3	Add	("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) AND ("Mol Diagn"[Journal] OR ("molecular"[All	125

		Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "molecular diagnosis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields])	
#2	Add	("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) AND ("Mol Diagn"[Journal] OR ("molecular"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "molecular diagnosis"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])	238
#1	Add	("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) AND ("Mol Diagn"[Journal] OR ("molecular"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "molecular diagnosis"[All Fields])	522

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 3

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Initial udredning bør som minimum omfatte PET/CT-skanning af hals, thorax og abdomen, knoglemarvsundersøgelse og udvidet blodprøvepanel
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018

	<p>Sprog: Engelsk og Dansk</p> <p>Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.</p>
--	--

Emneord	Populationen ³	Intervention ¹	Sammenligningsintervention ¹	Outcomes ¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg.csg.cg.mpg.ph.sg.sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

³ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=111)

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND (initial[All Fields] AND staging[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])	111

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 4

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Ikke tidligere behandlede lokaliserede FL grad 1-3a (stadium I-II) tilbydes radioterapi med et kurativt sigte
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.

Emneord	Populationen⁴	Intervention¹	Sammenligningsintervention¹	Outcomes¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

⁴ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,mpg,ph,sg,sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

--	--	--

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=78)

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]) AND (follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND (early[All Fields] AND stage[All Fields])	78

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 5

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	FL, grad 1-3a, stadium III-IV med lav tumorbyrde uden symptomer eller truende organpåvirkning kan observeres med Watch and Wait (W&W)
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk

	Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.
--	--

Emneord	Populationen ⁵	Intervention ¹	Sammenligningsintervention ¹	Outcomes ¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg.csg.cg.mpg.p.h.sg.sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen

⁵ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=65)

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND (watch[All Fields] AND wait[All Fields])	65

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 6

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Symptomatisk FL, grad 1-3a, stadium III-IV anbefales behandlet med et Rituximab-baseret regime (Rituximab monoterapi eller kombineret med kemoterapi)
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.

Emneord	Populationen⁶	Intervention¹	Sammenligningsintervention¹	Outcomes¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

⁶ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apq.csg.cg.mpg.p.h.sg.sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=941)

Search	Add to builder	Query	Items found
#3	Add		
#2	Add	(disseminated[All Fields] AND (follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields])) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])	941
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])	4417

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 7

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Rituximab vedligeholdelsesbehandling (R-vedligehold) kan efter individuel vurdering gives til FL-patienter i op til 2 år efter afsluttet induktionsbehandling med R-CVP eller R-CHOP

Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.
--	---

Emneord	Populationen ⁷	Intervention ¹	Sammenligningsintervention ¹	Outcomes ¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apq,csq,cg,mpg,ph,sq,sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

⁷ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=338)

Search	Add to builder	Query	Items found
#3	Add		
#2	Add		
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND (("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields]) AND ("maintenance"[MeSH Terms] OR "maintenance"[All Fields]))	338

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 8

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Relaps af FL grad 1-3a stadium III-IV efter primær behandling kan efter fornyet udredning følges med W&W indtil symptomatisk sygdom igen afgiver behandlingsindikation
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.

Emneord	Populationen⁸	Intervention¹	Sammenligningsintervention¹	Outcomes¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

⁸ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,mpg,ph,sg,sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

--	--	--

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=119)

Search	Add to builder	Query	Items found
#3	Add		
#2	Add		
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields]) AND ("organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields])	119

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 9

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	Valg af recidivbehandling afhænger af flere faktorer, herunder tiden siden seneste behandling

Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.
--	---

Emneord	Populationen ⁹	Intervention ¹	Sammenligningsintervention ¹	Outcomes ¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apq,csq,cg,mpg,ph,sq,sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

⁹ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenlignings intervention' og 'Outcome'.

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=62)

Search	Add to builder	Query	Items found
#3	Add		
#2	Add		
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields]) AND (("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("Options Policy Pract"[Journal] OR	62

		"options"[All Fields])	
--	--	------------------------	--

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 10

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrænsning af emne	
Baggrund	FL patienter der identificeres med forventet kort overlevelse (< 2 års remission på primær behandling, høj FLIPI-score, 2. eller 3. recidiv eller transformation til DLBCL) bør evalueres mhp. autolog - eller allogene stamcelletransplantation
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: <i>Engelsk og Dansk</i> Publikationstype(-r): <i>Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.</i>

Emneord	Populationen¹⁰	Intervention¹	Sammenligningsintervention¹	Outcomes¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

¹⁰ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

indsættes.				
------------	--	--	--	--

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apq.csg.cq.mpg.ph.sg.sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=62)

Search	Add to builder	Query	Items found
#3	Add		
#2	Add		
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields]) AND (high[All Fields] AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]))	130

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Emne – anbefaling 11

Udfyld ét arbejdsblad for hvert emne.

Titel (på retningslinje)	<i>Rekommandationer for udredning og behandling af follikulært lymfom</i>
DMCG	<i>DLG – Dansk Lymfom Gruppe</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>29/12/2018</i>

Afgrensning af emne	
Baggrund	Patienter med FL tilbydes individuel opfølgning vurderet efter sygdommens forløb og patientfaktorer såsom komorbiditet og øvrig situation

Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 – år 2018 Sprog: Engelsk og Dansk Publikationstype(-r): Primærlitteratur, Bøger og opgørelser.
--	---

Emneord	Populationen ¹¹	Intervention ¹	Sammenligningsintervention ¹	Outcomes ¹
Dansk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>
Engelsk <i>Alle tænkelige søgeord bør indsættes.</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>	<i>Indsæt søgeord</i>

Inspiration til søgeord kan findes i andre studier på samme område som man har kendskab til. Man søger *ikke* efter outcomes.

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	Ej relevant	LM
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,mpg,ph,sq,sc	Ej relevant	LM
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	Ej relevant	LM

¹¹ Se vejledning for Valg af tema for yderligere eksempler og beskrivelse af 'Population', 'Intervention', 'Sammenligningsintervention' og 'Outcome'.

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(01/11/2018)	Helle Knudsen /LM
EMBASE	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
THE COCHRANE LIBRARY	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
CINAHL	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)
PSYCINFO	(dd/mm/åååå)	Indsæt navn(-e)

Søgestrategier (kopieret ind)

For hver database der søges i, kopieres selve søgningen ind herunder.

MEDLINE (antal hits=62)

Search	Add to builder	Query	Items found
#3	Add		
#2	Add		
#1	Add	(follicular lymphoma[All Fields] OR follicular lymphomagenesis[All Fields] OR follicular lymphomas[All Fields] OR follicular lymphomata[All Fields]) AND (CLINICAL[All Fields] AND FOLLOW[All Fields] AND UP[All Fields])	683

HUSK! Søgestrategien kan med fordel vedlægges som bilag til retningslinjen, da den kan genbruges ved opdatering med ændring af tidsperioden (dato for denne søgning – dato for ny søgning).

Appendiks II: Behandlingsalgoritmer

Behandling af FL vil altid skulle individualiseres. Nedenstående algoritmer er derfor kun vejledende. Valg af nedenstående modaliteter afhænger af alder, komorbiditet, foreliggende kliniske billede, tidligere kvalitet og varighed af behandlingsrespons samt prognostisk vurdering.

Behandlingsalgoritmer

ALGORITME FOR PRIMÆRBEHANDLING AF FL		
"Watch & Wait"	Standard til <u>asymptomatisk</u> sygdom, <u>avanceret</u> stadie.	Evidens IIB
R-kemo + (R-vedligeholdelse)	Standard til symptomatisk sygdom, avanceret stadie. R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin <u>ligeværdige</u> til induktion, men R-vedligeholdelse er <u>ikke</u> indiceret efter R-Bendamustin.	Evidens IA/IB
R-monoterapi	Overvejes hvor <u>lav toxicitet</u> er afgørende.	Evidens IIB
R-Leukeran	Overvejes hos ældre <u>svækkede</u> .	Evidens IIIB
Stråleterapi	Standard til alle med <u>lokaliseret st. I og II</u> (naboregioner).	Evidens IIIB

ALGORITME FOR RELAPSBEHANDLING AF FL		
"Watch & Wait"	Standard til <u>asymptomatiske</u> med lav tumorbyrde.	Evidens IIB (primærbehandling)
R-kemo	Standard til <u>behandlingskrævende</u> sygdom med regimer svarende til primærbehandling.	Evidens IA (primærbehandling)
R-vedligeholdelse	Standard efter 1. linje terapi <u>uden</u> R-vedligeholdelse. Fravælges ved kort respons på tidligere R-vedligehold	Evidens IC
R-monoterapi	Overvejes hvor <u>lav toxicitet er afgørende</u> .	Evidens IIIB
R-squared regime eller Idelalisib	Kan overvejes hvor der er givet flere tidligere behandlinger med R-kemo <u>uden protokolmulighed</u> . Regimerne er ikke godkendt af medicintrådet (01.01.2020)	Evidens IIIB
Stråleterapi	Standard til <u>lokaliseret relaps</u> . Overvejes som <u>pallierende</u> lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) til lokal nodal sygdomskontrol	Evidens IVB
HDT + ASCT	Standard ved <u>relaps med transformation</u> . Overvejes ved relaps hos <u>ynge med klinisk aggressiv</u> sygdom, høj FLIPI og/eller <u>kort respons</u> på relapsbehandling med R-kemo (< 2 år)	Evidens IIIB
Allotransplantation	Overvejes til udvalgte yngre med relaps efter flere tidligere behandlinger med R-kemo og især <u>efter HDT</u>	Evidens IIIB

Appendiks III: Gelf kriterier (efter Brice et al, JCO, 1997), FLIPI-score:

Gelf kriterier (efter Brice et al, JCO, 1997)

- ≥ 3 nodale parametre ≥ 3 cm
- Tumormål > 7 cm
- Symptomatisk splenomegali
- Signifikante cytopenier (marvfortrængning, AIHA, ITP, hypersplenisme)
- Effusioner og andre symptomer på ekstranodale manifestationer
- Lokale tryksymptomer (smerter, hydronefrose, medullær påvirkning, etc.)
- B-symptomer
- Eleveret LDH
- PS > 1 relateret til lymfomsygdommen
- Signifikant stigende sygdomsaktivitet

FLIPI-score:

Parametre	Risikogruppe (% af ptt.)	Antal faktorer	5 og 10 års OS
Alder > 60 år			
Stadium III-IV	Lav-risiko (20%)	0 eller 1	91% og 71%
Nodale sites > 4	Intermediær-risiko (53%)	2	78% og 51%
LDH forhøjelse	Høj-risiko (27%)	3 eller flere	53% og 51%
Hgb $< 7,4$ mmol/l			

Appendiks IV: Forkortelser

Forkortelser	
18F-FDG	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose
ADL	Activities of daily living
BRiL	Bendamustin-Rituximab in Lymphoma
CHOP	Cyclofosamid, Adriamycin, Oncovin, Prednison
CHOEP	Cyclofosamid, Adriamycin, Oncovin, Etoposid, Prednison
CNS	Central Nerve System
CR	Complete Response
CT	Computed Tomography
CVP	Cyclofosamid, Oncovin, Prednison
DHL	Double Hit Lymfom
DLCBL	Diffuse large B-cell lymphoma
DS	Deauville Scala (1-5)
ECOG performance status	Eastern Oncology Group performance status
EOT	End-Of-Treatment
EVF	Erytrocyt Volumen Fraktion = Hæmatokrit
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GCB	Germinal center B-celle
GDP	Gemcitabin, Dexametason, Cisplatin
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GemOx	Gemcitabin, Oxilaplatin
HDT	Høj-Dosis Terapi

HZ	Herpes Zoster
HSCT	Hæmopoietisk StamCelle Transplantation
ILROG	International Lymphoma Radiation Oncology Group
LDH	Lactate DeHydrogenase
MDT-konference	Multi-Disciplinær-Team-konference
MR	Magnetic Resonance
MUGA	Multiple-Gated Acquisition (isotopkardiografi)
OS	Overall Survival
PET	Positron-Emission Tomography
PFS	ProgressionsFri Overlevelse
PR	Partielt Respons
R	Rituximab
R/R	Relaps og/eller Refraktære
R-squared regimen	Rituximab kombineret med Revlimide
RT	Radiation Therapy (strålebehandling)
SCT	Stamcelle transplantation
SD	Stable Disease / stabil sygdom
TRM	Treatment Related Mortality
TTP	Time To Progression
W&W	Watch and Wait

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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