DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Follikulært lymfom

Dansk Lymfom Gruppe (DLG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 4.0

Fagligt godkendt
27.09.2026 (Dansk Lymfom Gruppe | DLG)

Administrativt godkendt
22.10.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
27.09.2028

Indeksering
Follikulært lymfom, DLG

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 5

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 7

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling 7
Anbefaling 2: Primær behandling cFL lokaliseret sygdom (B) 8
Anbefaling 3: Primærbehandling cFL asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (B) 8
Anbefaling 4: Primærbehandling cFL symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (A) 8
Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling cFL (B) 9
Anbefaling 6: Relapsbehandling cFL (B) 9
Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling 10
Anbefaling 8: Understøttende behandling 10

3. Introduktion 12

Formål 13
Patientgruppe 13
Målgruppe for brug af retningslinjen 13

4. Evidensgrundlag 14

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling 14
Anbefaling 2: Primær behandling cFL lokaliseret sygdom (B) 15
Anbefaling 3: Primærbehandling cFL asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (B) 16
Anbefaling 4: Primærbehandling cFL symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (A) 17
Anbefaling 6: Relapsbehandling cFL (B) 22
Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling 27
Anbefaling 8: Understøttende behandling 28

5. Referencer 29

6. Metode 36

Litteratursøgning 36
Litteraturgennemgang 36
Sundhedsøkonomiske konsekvenser 36
Formulering af anbefalinger 36
Interessentinvolvering 36
Høring 36
Godkendelse 36
Forfattere og habilitet 37
Plan for opdatering 37
Version af retningslinjeskabelon 37

7. Monitorering 38

8. Bilag 39

Bilag 1: Ændringslog fra tidligere versioner 39
Bilag 2: Søgestrategi 41
Bilag 3: Forkortelser 42

9. Om denne kliniske retningslinje.....44

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer. Alle ændringer anføres kort i tabellen nedenfor.

Tabel 1 - Nyt siden version 3.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger	Anbefaling 4	Under evidensgennemgang omtales nu studier som fortsat inkluderer, men som potentielt kan ændre praksis på længere sigt (studier med bispecifikke antistoffer). Dosering i R2-regimet er justeret, så det passer med publikationen for RELEVANCE studiet. Desuden er forhold vedr. tromboseprofylakse tilføjet.
	Anbefaling 5	R-vedligeholdelse efter R-kemoterapi er ændret til ”kan overvejes” i overensstemmelse med evidensgennemgangen. Vedligeholdelse efter R2 er slettet under denne anbefaling, da det er en integreret del af regimet.
	Anbefaling 6	Anbefalingen ”Ved mistænkt rituximab resistens (<6 mdrs responsvarighed) kan R overvejes udskiftet med O” udgår, da behandlingen ikke er godkendt i DK. Anbefaling af vedligeholdelse med rituximab eller obinutuzumab udgår (førstnævnte ikke længere relevant og sidstnævnte ikke godkendt i DK). Under evidensgennemgang er ”G-Benda kan hos udvalgte patienter overvejes til bridging til allo” udgået grundet manglende godkendelse. I anbefaling og evidensgennemgang er det præciseret, at vurderingen af indikation for allotransplantation skal inddrage muligheder for CAR-T eller bispecifikt antistof (protokol eller individuel/generel tilladelse). Under evidensgennemgang er tilføjet, at Bendamustin er T-celle-toksisk og dette forhold bør overvejes, hvis senere behandling med CAR-T eller bispecifikke antistoffer er sandsynlig. Begge modaliteter er således afhængige af funktionelle T-celler. Data fra inMIND studiet (Tafasitamab-R2) blev ikke anbefalet af Medicinrådet (juni 2026) og dette fremgår nu af evidensgennemgangen formuleret i henhold til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. AUGMENT studiet er opdateret med reference med længere FU.

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
		I evidensgennemgang står under ”Ad behandlingsindikation” at ”Kriterier for symptomatisk sygdom og tumorbyrde er gennemgået under anbefaling 4”. Der er tilføjet, at betydningen af tid til progression (POD24) også har betydning for vurderingen af behandlingsindikation Der er stigende evidens for CAR-T og bispecifikke antistoffer til R/R FL. I anbefalingen står det nævnt som nye muligheder, der kan overvejes, men under forudsætning af at der foreligger protokol eller individuel/generel tilladelse formuleret i henhold til Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.
	Anbefaling 7	I anbefalingen er der lagt op til en mere individualiseret tilgang til opfølgning og nogle definerede tidsgrænser er fjernet. Der er desuden henvist til den nye generelle retningslinje for opfølgning – ”Tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer”
	Anbefaling 8	Mindre justeringer af formuleringer. DXA skanning og bisfosfonat tilføjet som overvejelse.
3. Introduktion		I seneste WHO klassifikation har ”klassisk FL” erstattet den tidligere betegnelse ”FL grad 1-3a”. I den aktuelle revision er betegnelsen ”klassisk FL” nu anvendt mere konsistent.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling

Procedure	**Beskrivelse**
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen baseres på repræsentativt væv fra kirurgisk ekscisionsbiopsi eller som minimum grovnålsbiopsi, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages
Anamnese og objektiv undersøgelse	Der optages relevant anamnese og klinisk undersøgelse herunder vurdering af performance status (PS) og komorbiditet. Der foretages registrering af alle patologiske målelige parametre. Der lægges desuden vægt på symptomer og kliniske fund tydende på transformation herunder varighed og vækshastighed af lymfeknuder, samt tegn på ekstranodal involvering og B-symptomer
Klinisk-kemisk undersøgelser	EVF, MCV, Hgb, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter, /INR, APTT, ALAT, BASP, Bilirubin, CRP, Kalium, Natrium, Kreatinin, Karbamid, LDH, Urat, Calcium-ion, IgG, IgA, IgM, M-komponent, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose
Andre blod- og urinprøver	Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT skanning
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	Indgår som standard i stadieinddeling. Kan eventuelt udelades hos patienter uden cytopenier, hvor udfald af knoglemarvsundersøgelse ikke får indflydelse på valg af behandling. For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til DLG's retningslinje for lymfomdiagnostik (www.lymphoma.dk)
Supplerende ad hoc undersøgelser	MR-skanning af neuroaksen og lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering MUGA eller Ekkokardiografi bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardiotoksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter ≥65 år
Nedfrysning af sæd og kryopræservering af ovarievæv	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi rådgives om mulighed for nedfrysning af sæd Yngre kvinder bør forud for opstart af kemoterapi informeres om mulighed for fertilitetsrådgivning herunder kryopræservering af ovarievæv

Risikostratificering	FLIPI (alternativt FLIPI-2 eller PRIMA-PI) udregnes for alle patienter med nedenstående faktorer: • Alder > 60 år • Stadium III-IV • LDH over øvre normalgrænse • Hgb < 7,5 mmol/l • Nodale sites > 4

Anbefaling 2: Primær behandling cFL lokaliseret sygdom (B)

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

Anbefaling 3: Primærbehandling cFL asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (B)

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

Anbefaling 4: Primærbehandling cFL symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (A)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	**Behandling**
Stadium III-IV, symptomatisk (GELF-kriterier se nedenfor)	Immun(kemoterapi) med ét af følgende regimer: • Rituximab-Bendamustin (A) • Rituximab-CVP (A) • Rituximab-CHOP (A) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (A) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (B)
Primær transformation	• Se under 1. linje behandling i DLBCL retningslinjer

Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling cFL (B)

Sygdomsgruppe: cFL	**Behandling**
Primær behandling med R-CVP eller R-CHOP	R-vedligehold hver 2. måned i op til 2 år kan overvejes (B)
Primær behandling med R-Bendamustin	Der foreligger ikke evidens for eller imod R-vedligehold efter R-Bendamustin, men det kan overvejes hos udvalgte patienter under hensyntagen til øget infektionsrisiko (C)
R-monoterapi	R-vedligehold hver 2. måned i alt 4 gange (B)

Anbefaling 6: Relapsbehandling cFL (B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	**Behandling**
Asymptomatisk	Watch and Wait indtil symptomatisk sygdom (C)
Symptomatisk lavrisiko	Hvis første relaps, ikke POD24 og/eller ingen klinisk mistanke til transformation gives ét af følgende regimer (evt. gentage 1. linje regime ved remission >5 år, ellers skift til andet af nedenstående regimer): • Rituximab-Bendamustin (B) • Rituximab-CVP (B) • Rituximab-CHOP (B) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (C) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (B)
Symptomatisk højrisiko	Hvis POD24, gentagne relapser med høj FLIPI, og/eller transformation overvejes: • Deltagelse i klinisk protokol hvis muligt • R-CHOP (eller induktionsregimer beskrevet i DLBCL retningslinje), HDT og ASCT evt. efterfulgt af 2 års R-vedligeholdelse (B) • CAR-T overvejes som 3L+ til R/R FL (B) ● • Epcoritamab-R2 overvejes som 3L+ til R/R FL (B) ●● • Tafasitamab-R2 overvejes (B) ●●● • Allotransplantation kan overvejes til yngre patienter med gentagne relapser eller ikke kemosensitiv sygdom eller relaps efter autolog transplantation (B). I den individuelle vurdering skal dog indgå alternativ mulighed for CAR-T og bispecifikke antistoffer
Skrøbelige patienter	• Chlorambucil kan overvejes • Lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2 eller 4 Gy x 2) til lokaliseret lymfom eller lymfombyrde koncentreret til især én lokalisation (C)

● CAR-T er EMA-godkendt til voksne med relaps/refraktært follikulært lymfom. Tisagenlecleucel fra 3. linje [EMA], lisocabtagene maraleucel fra 3. linje [EMA] og axicabtagene ciloleucel fra 4. linje [EMA]. Behandlingerne er ikke vurderet af Medicinrådet. Behandlingerne kræver derfor individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

●● Behandling er godkendt af EMA til relaps/refraktært follikulært lymfom fra 2. linje [EMA]. Forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er under vurdering i Medicinrådet [Medicinrådet]. Behandlingen kræver derfor individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

●●● Behandling er godkendt af EMA til relaps/refraktært follikulært lymfom fra 2. linje [EMA]. Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed [Medicinrådet]. Behandlingen kræver derfor individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	**Procedure**
Responsevaluering efter afsluttet behandling	PET/CT 6-8 uger efter afslutning af kemoterapi eller 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling (B)
Patienter i CR efter systemisk behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis vedvarende CR kan overvejes afslutning eller anden individualiseret og behovsstyret opfølgning i henhold til retningslinjen ”Opfølgningsforløb for patienter med lymfom/CLL – Tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer” (C)
Non-CR patienter efter systemisk behandling	Behandling og kontrol individualiseres
Patienter i WW uden behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Ved kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning eller anden individualiseret og behovsstyret opfølgning i henhold til retningslinjen ”Opfølgningsforløb for patienter med lymfom/CLL – Tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer” (C)
Patienter efter kurativ intenderet stråleterapi	Klinisk opfølgning hver 6. måned det første år, herefter hver 12. måned og afslutning hvis recidivfri efter 3 år (D)

Anbefaling 8: Understøttende behandling

Antibiotika profylakse	Pneumocystil Jirovici Pneumoni (PJP) profylakse kan anvendes hos patienter i Bendamustin behandling, patienter over 60 år som fx modtager R-CHOP samt hos patienter i dosisintensiv recidivbehandling eller patienter som er i længerevarende steroidbehandling, hvor risikoen for PJP-infektion vurderes at være forhøjet (C)

Herpes profylakse	Anvendelse af valaciclovir profylakse anbefales til patienter i Bendamustin behandling, patienter i recidivbehandling og typisk hos patienter over 60 år hvor risikoen vurderes at være forhøjet (D)
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på overstået hepatitis B infektion skal monitoreres løbende for hepatitis B sygdomsaktivitet (A). Forebyggende antiviral behandling skal indledes i henhold til gældende retningslinjer i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling
Kalk og D-vitamin	Tillæg af kalk og D-vitamin anbefales ved samtidig behandling med prednisolon (B). Ved gentagen eller længerevarende steroidbehandling skal DXA skanning overvejes og profylaktisk bisfosfonat gives i henhold til endokrinologiske guidelines (A)

3. Introduktion

Follikulært lymfom (FL) udgør i den danske lymfomdatabase, LYFO omkring 19% af non-Hodgkin lymfomer med en incidensrate på 4/100.000 (1). FL er dermed det hyppigste indolente B-celle lymfom og den næsthyppigste af alle subtyperne i WHO-klassifikationen (2). FL graderes traditionelt i histologisk grad 1, 2, 3a og 3b ud fra forekomst af centroblaster (WHO) (2). Grad 1 til 3a opfattes som det klassiske indolente FL. Grad 3b ligner klinisk, biologisk og prognostisk mere DLBCL (3). I den nyeste WHO klassifikation er gradering ikke længere obligatorisk og grad 1-3a betegnes nu som klassisk FL (cFL), mens grad 3b nu klassificeres som ”follicular large B-cell lymphoma” (FLBCL) (4). Medianalder ved diagnose er ca. 65 år (5). FL er en klinisk heterogen sygdom, men patienten præsenterer sig typisk med et eller flere tilfældigt fundne lymfomer, ofte udbredt i flere nodale lokalisationer (hals, mediastinum, aksiller, abdomen og lysker) uden andre symptomer i de tidlige faser af sygdommen. Knoglemarvsinvolvering og splenomegali er hyppigt. Anden ekstranodal sygdom er sjælden. Patienterne præsenterer sig typisk med et asymptomatisk og indolent klinisk billede. Ved stadieinddeling har langt hovedparten avanceret sygdomsstadie (st. III-IV). Overlevelsen har været stigende de seneste årtier (6) med en 10 års overlevelse på ca. 80% med lymfomprogression og transformation som de primære dødsårsager (7). Den mediane overlevelse for patienter med FL formodes i nuværende tidsepoke at ligge over 20 år men uden plateau i overlevelseskurver (6). Patienterne kan ofte initialt observeres uden behandling, men forløbet er i øvrigt karakteriseret ved kortere og kortere remissioner efter gentagne behandlinger over mange år. Patienter med FL har en årlig risiko for transformation til diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) på ca. 2% med dårlig prognose (8, 9). Patienter med tidlig progression under to år efter opstart af første linje behandling (POD24) udgør en gruppe på ca. 20% med betydelig øget risiko for tidlig transformation og lymfomdød (10).

Patologi

FL er et B-celle lymfom som udgår fra germinalcenterceller. Ved cFL er de afficerede lymfeknuders arkitektur ændret og der ses et follikulært vækstmønster med størrelsesvarierende irregulære follikler. I folliklerne er der fravær af ”tingible body” makrofager og mantle zonen er dårligt defineret. I reaktive follikler ses zoning af centroblaster og centrocytter. Dette ses ikke i FL hvor populationen i folliklerne er uniform og oftest domineres af centrocytter.

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

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

Immunhistokemisk udtrykker FL celler B-cellemarkører som CD19, CD20, CD22, CD79a og PAX5 og herudover germinalcentermarkørerne CD10, BCL6, GCET1 og LMO2. Desuden udtrykker de BCL2. Det underliggende dendritiske netværk visualiseres i CD21 (eller CD23). FL celler udviser letkæde restriktion.

Cytogenetisk karakteriseres FL ved t(14;18)(q32;q21) mellem IGH og BCL2 generne. I tillæg hertil ses genetiske ændringer i 90% af FL. Hyppigst involveres tab af 1q, 6q, 10q og 17p og tilkomst af kromosom 1, 6p, 7, 8, 12q, X og 18q. Et af de hyppigst afficerede områder er 1p36 som indeholder TNFRSF14 genet.

FLBCL (tidligere FL grad 3b) har et follikulært vækstmønster hvor folliklerne er opbygget af sheets af centroblastære celler med fravær af centrocytter. FLBCL ligner DLBCL biologisk. Ved diagnostik af FLBCL bør DLBCL udelukkes hvorfor diagnosen bør stilles på sufficient biopsimateriale. Man bør undersøge for BCL6 og MYC rearrangementer og udføre IRF4(MUM1) FISH, hvis der er kraftig IRF4(MUM1) ekspression.

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

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

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Alle patienter diagnosticeret med follikulært lymfom. De sjældne pædiatriske former behandles i børneonkologisk regi. Patienter med grad 3b (follicular large B-cell lymphoma) og transformation behandles i henhold til retningslinjen for behandling af DLBCL.

Målgruppe for brug af retningslinjen

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

4. Evidensgrundlag

Anbefaling 1: Udredning og stadieinddeling

Procedure	Beskrivelse
Hæmatopatologisk revision	Diagnosen baseres på repræsentativt væv fra kirurgisk ekscisionsbiopsi eller som minimum grovnålsbiopsi, hvor hæmatopatolog har været involveret i diagnosticeringen. Hvis ikke det er tilfældet bør hæmatopatologisk revision af præparatet foretages
Anamnese og objektiv undersøgelse	Der optages relevant anamnese og klinisk undersøgelse herunder vurdering af performance status (PS) og komorbiditet. Der foretages registrering af alle patologiske målelige parametre. Der lægges desuden vægt på symptomer og kliniske fund tydende på transformation herunder varighed og vaksthastighed af lymfeknuder, samt tegn på ekstranodal involvering og B-symptomer
Klinisk-kemisk undersøgelser	EVF, MCV, Hgb, Leukocytter, Diff.tælling, Trombocytter, Retikulocytter, /INR, APTT, ALAT, BASP, Bilirubin, CRP, Kalium, Natrium, Kreatinin, Karbamid, LDH, Urat, Calcium-ion, IgG, IgA, IgM, M-komponent, Beta-2 mikroglobulin, B-glukose
Andre blod- og urinprøver	Blodtype, HIV(Ag+Ab), CMV-ab, EBV-ab, HBsAg, HBc-ab, HCV-ab
Billeddiagnostik	Helkrops PET-CT skanning
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	Indgår som standard i stadieinddeling. Kan eventuelt udelades hos patienter uden cytopenier, hvor udfald af knoglemarvsundersøgelse ikke får indflydelse på valg af behandling. For vejledning i biopsiplanlægning og forsendelse af biopsimateriale henvises til DLG's retningslinje for lymfomdiagnostik (www.lymphoma.dk)
Supplerende ad hoc undersøgelser	MR-skanning af neuroaksen og lumbalpunktur ved mistanke om CNS-involvering MUGA eller Ekkokardiografi bør udføres ved mistanke om betydende hjertesygdom (før eller kort efter opstart af kardiotoksisk kemoterapi) samt overvejes til alle patienter ≥65 år
Nedfrysning af sæd og kryopræservering af ovarievæv	Yngre mænd bør forud for opstart af kemoterapi rådgives om mulighed for nedfrysning af sæd Yngre kvinder bør forud for opstart af kemoterapi informeres om mulighed for fertilitetsrådgivning herunder kryopræservering af ovarievæv
Risikostratificering	FLIPI (alternativt FLIPI-2 eller PRIMA-PI) udregnes for alle patienter med nedenstående faktorer: • Alder > 60 år • Stadium III-IV • LDH over øvre normalgrænse

	• Hgb < 7,5 mmol/l • Nodale sites > 4

Ad anbefaling 1

Litteratur og evidensgennemgang

De diagnostiske kriterier for FL baserer sig på den opdaterede WHO-klassifikation fra 2022 (4). De såkaldte Lugano kriterier danner grundlag for ovenstående anbefalinger ved stadieinddeling herunder anvendelse af PET/CT til billeddiagnostik (11). Prognostiske faktorer anvendes til udregning af FLIPI (12). Molekylære prognostika i tillæg til FLIPI (herunder m7-FLIPI) er ikke anbefalet til daglig klinisk praksis (13). Anbefalingen af blodprøver er baseret på klinisk erfaring samt kravene til indtastning i den nationale kvalitetsdatabase LYFO.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefaling 2: Primær behandling cFL lokaliseret sygdom (B)

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

Ad anbefaling 2

Litteratur og evidensgennemgang

Ca. 10-15% har stadie I/II sygdom (14). Lokaliseret FL defineres typisk som stadie I eller II med sammenhængende involverede lokalisationer. St. II synes at have dårligere prognose sammenlignet med stadium I (15). Sandt lokaliseret FL opfattes som en potentiel kurabel sygdom med stråleterapi (16) [B]. Flere randomiserede studier har bekræftet værdien af kurativt intenderet stråleterapi (15-18). Ca. 50% af strålebehandlede patienter med st. I-II FL er sygdomsfri efter 10 år (16, 19). En opdateret opgørelse fra British Columbia har bekræftet det kurative potentiale af stråleterapi til lokaliseret FL, hvor 43% af patienterne var uden lymfomrelaps efter 15 år (20). Værdien af PET til vurdering af sandt lokaliseret sygdom er vist i større studier (15, 21) [B]. Stråledoser på 24 Gy giver identisk

sygdomskontrol og mindre toxicitet sammenlignet med højere stråledoser (18, 21-23) [B]. Reduceret stråledosis på 4 Gy medfører moderat mindre lokal sygdomskontrol, men kan overvejes hos skrøbelige patienter eller hvor lokalisation giver høj risiko for stråletoxicitet (20) [B]. Der er ikke tilstrækkelig evidens for supplerende immunkemoterapi (24) [B]. Ved stadie I/II med høj tumorbyrde, ugunstige prognostiske faktorer eller hvor stråleterapi giver for høj toxicitet mod organer behandles som ved stadie III/IV (25).

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 2 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefaling 3: Primærbehandling cFL asymptomatisk (lav tumorbyrde) stadium III-IV (B)

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

Ad anbefaling 3

Litteratur og evidensgennemgang

”Watchful waiting” (WW) blev introduceret i præ-rituximab æraen, men betragtes fortsat som standard til asymptomatisk FL stadie III/IV. WW paradigmet baseres på prospektive studier med randomisering mellem observation og behandling. Det er især studiet fra 2003 rapporteret af Ardeshna et al som ligger til grund, hvor randomisering mellem chlorambucil og WW ikke kunne påvise forskel i overlevelse efter median follow-up på 16 år (26) [B]. Brice et al rapporterede i 1997 et studie med non-bulky avanceret stadie FL, hvor patienterne blev randomiseret til WW versus Prednimustin versus Interferon. Efter 45 mdr. median opfølgning var overlevelsen ikke signifikant forskellig mellem grupperne (27) [B]. I 1984 beskrev Horning & Rosenberg en population af indolente lymfomer, som initialt blev fulgt uden behandling. Frekvensen af transformation til diffus storcellet lymfom var ikke signifikant forskellig fra behandlede patienter og flere patienter havde spontan regression af FL (28).

Med tilgang af rituximab opstod muligheden for at tilbyde en lavtoxisk og kemofri behandling til asymptomatiske. Det har således været undersøgt, hvorvidt rituximab monoterapi kan forbedre prognosen. Ardeshna rapporterede i 2014 et 3-armet randomiseret studie med WW versus R-monoterapi uden vedligeholdelse versus R-monoterapi med vedligeholdelse. Armen med R-monoterapi uden vedligeholdelse blev præmaturt lukket grundet dårlig rekruttering. Der var længere TTP og bedre QoL i armen med rituximab vedligeholdelse men ingen forskel i overlevelse (29). I et studie fra 2012 med FL lav tumorbyrde stadium III-IV fulgt med WW fandt man en FFP sammenlignelig med en prognostisk tilsvarende gruppe behandlet med rituximab (30) [C]. Der er på denne baggrund ikke afgørende evidens for aktuelt at ændre på WW paradigmet.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 3 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefaling 4: Primærbehandling cFL symptomatisk (høj tumorbyrde) stadium III-IV (A)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	**Behandling**
Stadium III-IV, symptomatisk (GELF-kriterier se nedenfor)	Immun(kemoterapi) med ét af følgende regimer: • Rituximab-Bendamustin (A) • Rituximab-CVP (A) • Rituximab-CHOP (A) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (A) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (B)
Primær transformation	• Se under 1. linje behandling i DLBCL retningslinjer

Ad anbefaling 4

Litteratur og evidensgennemgang

Ad behandlingskriterier:

Der er defineret internationale kriterier for begrebet ”symptomatisk” sygdom (høj tumorbyrde) herunder GELF kriterier som de mest anvendte (27). Ud fra disse kriterier defineres tumorbyrden ud fra tumorstørrelse (>7 cm), nodale lokalisationer (mere end 3 på >3 cm), B-symptomer, forhøjet LDH, symptomer fra splenomegali, organinvolvering, effusioner og cytopenier. Kriterierne har vundet udbredt anvendelse i både klinisk praksis og kliniske protokoller som hjælp til at vurdere tumorbyrde og behandlingsbehov. Sidstnævnte indebærer også en vurdering af patientens komorbiditet og egne ønsker, hvorfor anvendte behandlingskriterier skal ses som en vejledning og beslutning om behandling baseres på en individuel vurdering.

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

- Tumorstørrelse (nodal eller ekstranodal) >7 cm
- Nodale lokalisationer (mere end 3 på >3 cm)
- B-symptomer
- Sygdomsbetinget forhøjelse af LDH eller beta-2 mikroglobulin
- Symptomer fra splenomegali

- Organinvolvering med risiko for organskade eller - kompression
- Effusioner
- Leukæmisering (> 5 x 10^9 cirkulerende maligne celler/L)
- Cytopenier der tilskrives FL (neutrofile < 1,0 x 10^9/L eller trombocytter < 100 x 10^9/L, hgb < 6,2 mmol/L).

Ad responsevaluering:

Varetages med Lugano kriterier som standard (11). Værdien af Lugano kriterier med Deauville skalaen blev understreget i PRIMA og GALLIUM studierne (31, 32). I henhold til DLG billeddiagnostiske guidelines udføres præ- og postterapi PET/CT, mens interimskanningen kan udelades, hvis der ud fra en klinisk vurdering er respons på behandlingen. Yderligere kvantitering af SUV eller total metabolisk tumorvolumen (TMTV) til måling af metabolisk respons er fortsat eksperimentel, hvilket vurdering af molekylært respons af MRD ligeledes er. Metabolisk komplet respons på postterapi PET er en stærk indikator for tid til progression og død som vist i en subanalyse af PRIMA studiet (33).

Ad immunkemoterapi:

Behandlingen af FL stadie III-IV er ikke kurativ. Forbedring af overlevelsen de seneste årtier er primært drevet af tilgangen til anti-CD20 behandling. Effekten af at tillægge rituximab til kemoterapi har været vist i flere randomiserede studier, som alle har vist forbedret responsrater og overlevelse (34-36) [A]. Der er aktuelt 3 regimer (R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin), som i DK fortsat anvendes som ligeværdige til 1. linjebehandling. Valg af kemoterapiregime baseres på en individuel vurdering baseret ud fra patientens alder, komorbiditet, performance status, toxicitet, sygdommens kliniske aggressivitet og patientens præferencer. Randomiserede studier har sammenlignet R-CHOP med R-Bendamustin med længere PFS og mindre toxicitet (neutropeni, neurotoxicitet, alopeci) i armen med R-Bendamustin, men uden forskel i overlevelsen (37, 38). Andre studier har imidlertid givet bekymring i forhold til toxicitet relateret til Bendamustin (infektion og sekundær malignitet især hos ældre patienter) (39). Flere studier har undersøgt obinutuzumab versus rituximab i kombination med ovenstående kemoterapiregimer. Disse tyder på, at tiden til progression forlænges men uden forskel i overlevelse og mere toxicitet forbundet med obinutuzumab (40, 41). Derfor anbefales obinutuzumab ikke i forbindelse med 1. linjebehandling. Subkutan og intravenøs administration af rituximab opfattes som ligeværdige (42, 43) [A].

Ad kemofri behandling:

Flere studier har undersøgt effekt af R-monoterapi som 1. linje behandling (44-47). I SAKK studiet blev der givet 4 ugentlige standarddoser rituximab og hos patienter med minimum SD efterfulgt af en randomisering mellem observation og yderligere 4 standarddoser rituximab med 2 måneders interval (47). Der kunne påvises signifikant bedre EFS i sidstnævnte gruppe og 45% af patienter i R-vedligeholdelsesarmen forblev i remission efter 8 år. Fire ugentlige R + 4 R-vedligeholdelse med 2 måneders intervaller blev således anbefalet som potentiel 1. linjebehandling [B]. Forlængelse af rituximab vedligeholdelse til 5 år var uden yderligere effekt sammenlignet med 4 ugentlige R-behandlinger ved senere progression (48, 49). To Nordiske studier viste tilsvarende effekt af rituximab monoterapi og for nogle patienters vedkommende suppleret med interferon (50). R-monoterapi er aldrig blevet direkte sammenlignet med R-kemoterapi men i en Nordisk retrospektiv opgørelse kunne

man ikke påvise forskel i overlevelse (50). På den baggrund er R-monoterapi et vigtigt alternativ til R-kemo regimer ikke mindst til skrøbelige og ældre patienter.

Immunmodulerende behandling kombineret med rituximab har været undersøgt i flere studier. Kombinationen rituximab og lenalidomid (kaldet R2) viste i ALLIANCE fase II studiet en CR rate på 72% og 5 års overlevelse på 100% (51). I fase III studiet RELEVANCE med randomisering mellem R2 og immunkemoterapi var der ligeværdige responsrater og PFS (52) [A]. I en opdatering med 6 års opfølgning var mål for effekt og sikkerhed fortsat sammenlignelige mellem R2 og R-kemoregimer (53). Lignende data er fundet i et studie fra SAKK gruppen (54). R2 regimet har i nævnte studier udvist en relativ mild toxicitetsprofil med lavere frekvens af neutropen febrilia. R2 regimet kan derfor anvendes som ligeværdigt alternativ til immunkemoterapi ikke mindst hvor kemoterapi ikke er hensigtsmæssig [A].

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

1. Lenalidomid:

    - 20 mg dagligt dag 2–22 i en 28-dages cyklus, 6 serier
    - Hvis CR/CRu efter 6 serier reduceres til 10 mg dagligt d 2-22 i yderligere 12 serier
    - Hvis PR efter 6 serier fortsat 20 mg dagligt dag 2-22 og ved senere CR/Cru reduktion til 10 mg dagligt dag 2-22 i samlet yderligere 12 serier

2. Rituximab:

    - 375 mg/m² i serie 1 dag 1, 8, 15 og 22 og i serie 2-6 dag 1
    - Hvis minimum PR efter 6 serier 375 mg/m² dag 1 i yderligere 12 serier

3. Tromboseprofylakse:

    - I RELEVANCE-studiets periode (rekruttering ca. 2011-2014) blev der givet ASA eller LMWH som profylakse. I moderne klinisk praksis anvendes dog ofte lavdosis DOAC som alternativ til LMWH ved lenalidomid-baseret behandling herunder apixaban eller rivaroxaban hos patienter med intermediær/høj VTE-risiko, hvis blødningsrisikoen er acceptabel. Dette er dog primært ekstrapoleret fra myelom-data.

Tidlige data for bispecifikke antistoffer i 1. linjebehandling har vist lovende resultater. I et studie med mosunetuzumab til tidligere ubehandlet FL blev der påvist en ORR på 96% og CR rate på 81% (55). Der afventes data fra igangværende klinisk randomiserede studier for især bispecifikke antistoffer, herunder kemofri behandling med epcoritamab i kombination med R2 versus immunkemoterapi (EPCORE FL-2).

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

HDT som konsolidering i 1. linje har været undersøgt i flere studier. Der er ingen holdepunkter for forlænget OS ved HDT i forbindelse med 1. linje behandling af FL, som beskrevet i et Cochrane

systemisk review fra 2012 (før rituximab æraen) (56) [B]. Gennemgående træk er længere remission, men HDT forbedrer ikke overlevelsen i prospektive studier (57, 58). Samtidig er risikoen for sekundær malignitet herunder sekundær MDS og AML øget. Derfor bør HDT ikke indgå i 1. linjebehandling af FL. Patienter med primær transformation til DLBCL har en bedre prognose end patienter med en senere transformation (59). Der foreligger ikke studier, som evidens for HDT ved primær transformation, hvorfor denne gruppe anbefales behandlet med R-CHOP alene [C] i henhold til DLBCL retningslinjer. Patienter med de novo transformation, som ikke opnår CR på R-CHOP, bør behandles som primær refraktær DLBCL i henhold til DLBCL retningslinjer.

Ad rituximab vedligeholdelsesbehandling:

Se under anbefaling 5.

Ad positiv hepatitis B serologi:

Her anbefales profylaktisk antiviral behandling i henhold til gældende retningslinjer i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling (60).

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 4 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefaling 5: Vedligeholdelsesbehandling efter primærbehandling cFL (B)

Sygdomsgruppe: cFL	**Behandling**
Primær behandling med R-CVP eller R-CHOP	R-vedligehold hver 2. måned i op til 2 år kan overvejes (B)
Primær behandling med R-Bendamustin	Der foreligger ikke evidens for eller imod R-vedligehold efter R-Bendamustin, men det kan overvejes hos udvalgte patienter under hensyntagen til øget infektionsrisiko (C)
R-monoterapi	R-vedligehold hver 2. måned i alt 4 gange (B)

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes få randomiserede kliniske studier og de væsentligste er gennemgået nedenfor. Disse studier samt

internationale guidelines fx ESMO-guidelines danner grundlaget for anbefalingen. I PRIMA studiet (61) [B] blev patienter i minimum PR efter R-kemoterapi (R-CVP og R-CHOP) randomiseret til vedligeholdelse med rituximab hver 2. måned i alt 12 gange versus ingen behandling. Der er ved 8 års opfølgning ingen overlevelsesgevinst ved vedligeholdelsesbehandlingen, men fortsat en tydelig signifikant forskel i PFS (62). Der kunne ikke påvises forskel i livskvalitet med eller uden R-vedligeholdelse. Data fra SAKK/35/03 studiet med R-vedligeholdelsesbehandling efter indledende R-monterapi er beskrevet ovenfor. Der blev i sidstnævnte ikke fundet forskel i OS. I HUSOM studiet (63) [B] er rituximab vedligeholdelsesbehandling versus observation undersøgt hos patienter i PR eller CR efter enten R-CVP eller R-CHOP. Resultaterne er sammenlignelige med resultaterne i PRIMA studiet. Risikoen for transformation synes mindre, hvor der blev givet R-vedligehold i PRIMA-studiet. Transformationerne sker dog tidligt efter behandlingsophør (58% inden for det første år) (64). En stor retrospektiv analyse af >10.000 patienter indikerede flere transformationer blandt patienter, som ikke modtog rituximab vedligeholdelse (65). Overlevelsen var imidlertid ikke forskellig. I GALLIUM studiet (40) [B] er rituximab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med obinutuzumab. Der ses en trend i retning af signifikant længere PFS i obinutuzumab-armen, men heller ikke her forskel i OS. Der foreligger ikke prospektive studier, som direkte sammenligner rituximab som vedligeholdelsesbehandling med observation efter primærbehandling med R-Bendamustin. I FOLL12 studiet fandt man signifikant længere PFS ved standard rituximab vedligehold sammenlignet med en respons-adapteret strategi (66). I en retrospektiv opgørelse af 640 patienter fandtes længere remission med R-vedligeholdelse sammenlignet med observation hos patienter i PR efter ≥4 serier R-Bendamustin (66). Der er således ikke evidens for en generel anbefaling af R-vedligehold efter primærbehandling med R-Bendamustin, men det kan overvejes hos udvalgte patienter under hensyn til høj infektionsrisiko.

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

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 5 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefaling 6: Relapsbehandling cFL (B)

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	**Behandling**
Asymptomatisk	Watch and Wait indtil symptomatisk sygdom (C)
Symptomatisk lavrisiko	Hvis første relaps, ikke POD24 og/eller ingen klinisk mistanke til transformation gives ét af følgende regimer (evt. gentage 1. linje regime ved remission >5 år, ellers skift til andet af nedenstående regimer): • Rituximab-Bendamustin (B) • Rituximab-CVP (B) • Rituximab-CHOP (B) • Rituximab monoterapi (4 ugentlige R + 4 R hver 2. måned) (C) • Rituximab-Lenalidomid (R2 regimet) (B)
Symptomatisk højrisiko	Hvis POD24, gentagne relapser med høj FLIPI, og/eller transformation overvejes: • Deltagelse i klinisk protokol hvis muligt • R-CHOP (eller induktionsregimer beskrevet i DLBCL retningslinje), HDT og ASCT evt. efterfulgt af 2 års R-vedligeholdelse (B) • CAR-T overvejes som 3L+ til R/R FL (B) ● • Epcoritamab-R2 overvejes som 3L+ til R/R FL (B) ●● • Tafasitamab-R2 overvejes (B) ●●● • Allotransplantation kan overvejes til yngre patienter med gentagne relapser eller ikke kemosensitiv sygdom eller relaps efter autolog transplantation (B). I den individuelle vurdering skal dog indgå alternativ mulighed for CAR-T og bispecifikke antistoffer
Skrøbelige patienter	• Chlorambucil kan overvejes • Lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2 eller 4 Gy x 2) til lokaliseret lymfom eller lymfombyrde koncentreret til især én lokalisation (C)

● CAR-T er EMA-godkendt til voksne med relaps/refraktært follikulært lymfom. Tisagenlecleucel fra 3. linje [EMA], lisocabtagene maraleucel fra 3. linje [EMA] og axicabtagene ciloleucel fra 4. linje [EMA]. Behandlingerne er ikke vurderet af Medicinrådet. Behandlingerne kræver derfor individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

●● Behandling er godkendt af EMA til relaps/refraktært follikulært lymfom fra 2. linje [EMA]. Forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er under vurdering i Medicinrådet [Medicinrådet]. Behandlingen kræver derfor individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

●●● Behandling er godkendt af EMA til relaps/refraktært follikulært lymfom fra 2. linje [EMA]. Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed [Medicinrådet]. Behandlingen kræver derfor individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

Ad anbefaling 6

Litteratur og evidensgennemgang

Ad udredning:

Hos alle patienter med mistanke om relaps/progression skal en ny biopsi fra velegnet lymfominvolveret område så vidt muligt tages med henblik på at verificere relaps/progression samt identificere eventuel transformation. PET/CT-skanning anbefales til stadieinddeling ved relaps/progression. Den metaboliske aktivitet kan således vejlede i forhold til forekomst af eventuel transformation samt udpege foci med særlig høj aktivitet som vejledning til lokalisation for biopsi (11).

Ad behandlingsindikation:

Der er ingen evidens for at behandling bør institueres, før der forligger symptomatisk sygdom. Der foreligger således ingen studier, hvor man direkte har sammenlignet observation med behandling. Data kommer fra retrospektive opgørelser, som gennemgået i review (9). Kriterier for symptomatisk sygdom og tumorbyrde er gennemgået under anbefaling 4. I vurdering af behandlingsindikation skal også indgå tid til progression (POD24). Vurdering af behandlingsindikation baseres på en individuel vurdering.

Ad behandlingsvalg og risikovurdering:

Der er ingen etableret behandlingsstandard ved symptomatisk relaps af FL. Protokolleret behandling bør derfor altid eftersøges. Relapsbehandling planlægges individuelt. Der tages højde for patientens alder, komorbiditet, sygdommens kliniske aggressivitet herunder tumorbyrde, tidligt versus sent relaps, konsekvens af potentiel toxicitet samt patientens præferencer. Målsætningerne er primært længst mulig varighed af remission, mindst mulig toxicitet og bedst mulig livskvalitet. En undergruppe af FL-patienter (ca. 20%) har særlig dårlig prognose. Patienter tilhørende denne ”højrisikogrupe” har typisk kort remission på 1. linjebehandling (<2 år), høj FLIPI og/eller stor tumorbyrde (67). Behandlingsstrategi med nedenstående behandlingsmuligheder skal tage højde for patientens risikoprofil og prognose, herunder timing af højdosisterapi og allotransplantation til højrisikopatienter og undgå unødig toxicitet til lavrisikopatienter.

Begrebet POD24 (”progression of disease within 24 months after first-line therapy”) opfattes nu som en solid markør for OS (68). POD24 ses hos 20% af patienter behandlet med 1. linje R-CHOP med en markant dårligere overlevelse sammenlignet med non-POD24 patienter (10, 67, 68). Andre studier har vist, at hos en større del af patienter med POD24 er sidstnævnte associeret med transformation (69). Der er ingen defineret standardbehandling af POD24. Evidensen for POD24 som prognostisk markør er imidlertid nu så tung, at den bør indgå i den samlede risikovurdering. Fokus fremadrettet er at kunne identificere POD24 gruppen ved biomarkører på diagnosetidspunkt samt at udvikle 1. linjebehandlinger, der reducerer forekomsten af POD24.

Ad immunkemoterapi:

Er historisk set det typiske valg som 2. linjebehandling. Ved langvarig remission (>5 år) efter 1. linjebehandling kan samme regime eventuelt gentages. I modsat fald benyttes ét af de øvrige regimer (eksempelvis R-Bendamustin hvis primært R-CVP eller R-CHOP og omvendt) [B].

I GAUDI studiet blev R/R FL patienter behandlet med kombinationen obinutuzumab og kemoterapi visende responsrater på >90% (70) [B]. I GADOLIN studiet blev patienter med rituximab refraktær sygdom randomiseret mellem Bendamustin og G-Bendamustin efterfulgt af G-vedligeholdelse (71). Studiet viste signifikant bedre overlevelse i G-Bendamustin armen [B]. Regimet blev dog ikke godkendt af Medicinrådet som standardbehandling, da komparator (Bendamustin alene) ikke blev opfattet som svarende til dansk praksis.

Hvis senere behandling med "T-cell engagers" (TCEs) som CAR-T og bispecifikke antistoffer er en potentiel mulighed, bør man overveje om den T-celle toxiske effekt af bendamustin er hensigtsmæssig. Det er således rapporteret, at eksponering for bendamustin i perioden 9 måneder før aferese betinger lavere respons og overlevelse efter CAR-T (73).

Ad vedligeholdelsesbehandling med rituximab:

R-vedligeholdelse efter 2. linjebehandling er kun undersøgt hos patienter, der ikke fik rituximab som led i primærbehandlingen (72, 73). Da stort set alle patienter modtager rituximab i 1. linje er R-vedligeholdelse efter 2. linjebehandling ikke længere relevant. Rituximab vedligeholdelse er vist at øge PFS hos patienter i remission efter højdosisterapi og autolog stamcelletransplantation og set i lyset af denne patientgruppes høje recidivrisiko kan vedligeholdelsesbehandling overvejes (74) [B].

Ad systemisk behandling uden kemoterapi:

Mono-rituximab blev testet i samme SAKK studie, hvor også behandlingsnaive blev inkluderet (47). Der blev givet 4 ugentlige standarddoser rituximab og hos patienter med minimum SD randomisering mellem observation eller R-vedligeholdelse med 4 standarddoser med 2 måneders interval. Patienter med respons fastholdt for 35% vedkommende deres remission efter 8 år. Det må dog antages, at responsvarighed efter immunkemoterapi er længere på trods af der aldrig er gennemført en direkte sammenligning med R-monoterapi [C]. Hos rituximab refraktære patienter har obinutuzumab i GAUGIN studiet vist responsrate på 55% men af relativ kort varighed (77). Samlet set har monobehandling med monoklonalt anti-CD20 vist relativt lave responsrater og hos de fleste af kort varighed. Derfor er behandlingen især egnet til lavrisikopatienter eller skrøbelige patienter, som vurderes ikke at kunne tåle kemoterapi [C].

Lenalidomid i kombination med rituximab har i AUGMENT og ALLIANCE studierne vist responsrater på op til 70% og sammenlignet med R-monoterapi og lenalidomid monoterapi er der signifikant længere PFS men ingen signifikant forskel i OS (75, 76) [B]. R2 regimet har ikke været sammenlignet "head to head" med R-kemoregimer. På de foreliggende data kan behandlingen kan overvejes til især lavrisikopatienter eller skrøbelige patienter, som vurderes at være mindre egnet til kemoterapi. R2 regimet er administreret forskelligt i de enkelte studier. Den tungeste evidens for relapsbehandling er det randomiserede fase III studie AUGMENT, hvor doseringen var:

- 12 serier á 28 dage.
- Lenalidomid 20 mg dag 1-21 i hver serie. Tromboseprofylakse anbefales (se under anbefaling 4).
- Rituximab 375 mg/m2 dag 1+8+15+22 i serie 1, dag 1 i serie 2-5.

Data fra inMIND studiet med randomisering +/- tafasitamab i tillæg til R2 som 2. linjebehandling eller senere er publiceret januar 2026 i Lancet (80). Data viser lovende resultater på alle responsparametre herunder en trend mod bedre OS og sammenlignelig toxicitet i de to arme. Studiet er det første, som

kombinerer anti-CD19 og anti-CD20. Behandlingen er imidlertid ikke anbefalet af Medicinrådet og kræver derfor individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer [Medicinrådet].

PI3K-hæmmeren idelalisib er godkendt til indikationen FL med minimum 2 recidiver på baggrund af et studie publiceret i NEJM med responsrate på 57% og median varighed af respons på 12.5 måneder (77). Studiepopulationen var en tungt behandlet patientgruppe. Behandlingen er dog ofte forbundet med alvorlig toxicitet (infektioner, pneumonitis, colitis) og firmaet har i 2022 frivilligt trukket indikationen R/R FL tilbage. Behandlingen bør derfor reserveres til udvalgte kemorefraktære patienter, hvor andre muligheder er udtømte [B].

Effekten af bispecifikke antistoffer hos patienter med R/R FL er rapporteret i flere fase I og II studier og en metaanalysemed høje responsrater og CR hos ca. 60% af tungt behandlede patienter (82-85). Behandlingen har vist acceptabel toxicitet med få tilfælde af grad 3-4 CRS og ICANS sjældent forekommende. EPCORE FL-1 er et fase 3 studie med randomisering mellem Epcoritamab+R2 vs R2 alene (86). Studiet viste CR hos 83% vs 50%, PFS ved 16 mdr hos 85% vs 40%, og OS efter 16 mdr hos 95% vs 88% (alle effektmål signifikante). Mosunetuzumab har EMA indikation til R/R FL fra 3L eller senere [EMA], men er kun undersøgt i fase 1-2 og ikke vurderet af Medicinrådet (83). Der afventes yderligere data for bispecifikke antistoffer herunder mosunetuzumab i fase 3 studiet CELESTIMO. Behandling med epcoritamab+R2 afventer planlagt vurdering i Medicinrådet [Medicinrådet] og kan overvejes til R/R FL 2L+ efter en individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

CAR-T celle terapi har også vist lovende resultater hos patienter med relaps af FL. Der foreligger data fra tre single-arm multicenterstudier – ZUMA-5, ELARA og TRANSCEND-FL (78-80). Studierne har vist sammenlignelige data for responsrater og sikkerhed. OOR er rapporteret fra 86% til 97% og CR rater fra 68% til 94%. CRS forekommer hos ca. halvdelen af patienter, men frekvensen af grad 3-4 CRS er kun fundet hos ca. 3%. ICANS grad 3-4 blev ligeledes kun rapporteret hos ca. 3%. Sene relapser efter opnåelse af CR synes at være sjældent. I en metaanalyse indgik fase 2 data fra ZUMA-5, ELARA og TRANSCEND-FL (85). Metaanalysen (3L+) viste ORR på 93%, CRR på 82%, CRR ved POD24 på 75%, PFS ved 2 år på 62% og OS ved 2 år på 87% og dermed en tendens til lidt højere responsrater og PFS sammenlignet med bispecifikke antistoffer. CRS gr 3-4 forekom hos 3% og ICANS gr. 3-4 hos 8%. Der afventes desuden data fra andre fase 3 CAR-T trials (ZUMA-22 og LEDA). Der er anvendt forskellige CAR-T produkter i de enkelte studier (axicabtagene ciloleucel i ZUMA-5, tisagenlecleucel i ELARA, og lisocabtagene maraleucel i TRANSCEND FL). Axi-cel vurderes at have de mest modne langtidsdata og mest robuste subgruppeanalyser. Behandling med CAR-T er ikke vurderet af Medicinrådet og bør kun overvejes til R/R FL 3L+ forudsat foreliggende protokol eller efter individuel vurdering og godkendelse hos de regionale lægemiddelkomitéer.

Ad stråleterapi:

Ældre studier fra Stanford havde indikeret at patienter med lokaliseret tilbagefald af FL uden behandling klarede sig lige så godt som patienter, der modtog radioterapi (81). Der er dansk tradition for at vælge kurativt intenderet stråleterapi til helt lokaliserede tilbagefald af primært lokaliseret FL. FL er yderst straalefølsomt og lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) kan med fordel også anvendes som pallierende behandling til patienter, som har mere udbredt sygdom men kun symptomer relateret til en enkelt lokalisation med responsrater på 82% (82) [C]. Et nyligt retrospektivt ikke randomiseret studie viste, at strålebehandling med 4 Gy x 2 gav bedre lokal tumorkontrol end 2 Gy x 2, hvorfor dette kan individuelt overvejes (92).

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

Det anbefales at vurdere patienter med relaps af FL til HDT og ASCT, hvis de har kort remissionsvarighed på 1. linjebehandling (< 2 år, POD24), høj FLIPI, gentagne relapser og/eller transformation til DLBCL, idet denne gruppe har dårlig prognose og vil sjældent opnå langtidsremission på konventionel kemoterapi [B]. Ældre fase II studier og retrospektive opgørelser i præ-rituximab æraen indikerede lang PFS og OS ved HDT og ASCT hos 40% af patienter med god performance status og kemosensitivt relaps (83-87). Det eneste randomiserede forsøg (CUP Trial) sammenlignede konventionel kemoterapi med HDT (88). Studiet viste en signifikant bedre PFS og OS i HDT-armen, men der blev ikke givet rituximab i kontrolarmen. I rituximab-æraen er disse resultater bekræftet, herunder vigtigheden af kemosensitiv sygdom før HDT og ASCT (89-95) [B]. Effekten af HDT er vist hos patienter med tidlig relaps af FL (< 2 års remission) (96-98), men i et studie, hvor der blev skelnet mellem patienter med og uden transformation ved relaps, kunne effekten kun observeres for patienter med transfomation (64) [B]. HDT må forventes at være forbundet med øget risiko for senere sekundær malignitet herunder sekundær MDS og AML.

Ad allogen stamcelletransplantation:

Det anbefales at foretage en individuel vurdering af patienter i forhold til kandidatur til allotransplantation (98-100). I den individuelle vurdering skal også indgå muligheder for adgang til CAR-T og bispecifikke antistoffer (protokol eller individuel tilladelse til CAR-T eller bispecifikt antistof). Yngre patienter med gentagne relapser og ikke kemosensitiv sygdom kandiderer især til allotransplantation [C]. Der foreligger ikke konkret evidens for at anbefale autolog versus allogen transplantation, men praksis er normalt at udføre HDT med ASCT ved kemosensitiv sygdom før en allogen transplantation. Direkte sammenligning mellem allotransplantation og andre modaliteter foreligger ikke.

Allogen transplantation med matched HLA-forligelig søskende eller MUD donor kan være et behandlingstilbud til den udvalgte patient (101). Allo transplantation med ”Reduced Intensity Chemotherapy” (RIC) har sammenlignet med en myeloablativ tilgang en betydelig lavere behandlingsrelateret mortalitet og er nu den foretrukne metode (102-105). En del studier har sammenlignet allogen med autolog transplantation uden påviselig forskel i OS (94, 98, 99). En retrospektiv analyse fandt dog signifikant højere 3 års overlevelse for autolog versus allogen transplantation (87% versus 61%) (106). Typisk er allotransplantation forbundet med høj behandlingsrelateret mortalitet og lav recidivrate, mens autolog transplanterede har en lavere behandlingsrelateret mortalitet og højere recidivrate (99). Fremadrettet vil begge typer transplantation få en mindre fremtrædende rolle, når CAR-T og bispecifikke antistoffer forventeligt vil indgå i behandlingen.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 6 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefaling 7: Kontrol efter afsluttet behandling

Sygdomsgruppe: FL gr. 1-3a	**Procedure**
Responsevaluering efter afsluttet behandling	PET/CT 6-8 uger efter afslutning af kemoterapi eller 2-3 måneder efter afsluttet strålebehandling (B)
Patienter i CR efter systemisk behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Hvis vedvarende CR kan overvejes afslutning eller anden individualiseret og behovsstyret opfølgning i henhold til retningslinjen ”Opfølgningsforløb for patienter med lymfom/CLL – Tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer” (C)
Non-CR patienter efter systemisk behandling	Behandling og kontrol individualiseres
Patienter i WW uden behandling	Klinisk opfølgning hver 3.-6. måned det første år, herefter hver 6.-12. måned. Ved kontinuerlig stabil asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde overvejes afslutning eller anden individualiseret og behovsstyret opfølgning i henhold til retningslinjen ”Opfølgningsforløb for patienter med lymfom/CLL – Tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer” (C)
Patienter efter kurativ intenderet stråleterapi	Klinisk opfølgning hver 6. måned det første år, herefter hver 12. måned og afslutning hvis recidivfri efter 3 år (D)

Ad anbefaling 7

Litteratur og evidensgennemgang

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

Anbefalingerne i denne retningslinje følger sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. opfølgning. Det er vores anbefaling, at der arbejdes hen imod en højere grad af individualiseret opfølgning ved denne sygdom, samt at der gives mulighed for at anvende andre opfølgningsmetoder herunder PRO-data som et alternativ til klinisk kontrol og fremmøde (107). Der henvises til retningslinjen ”Opfølgningsforløb for patienter med lymfom/CLL - Tillæg til sygdomsspecifikke retningslinjer”.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 7 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Anbefaling 8: Understøttende behandling

Antibiotika profylakse	Pneumocystil Jirovici Pneumoni (PJP) profylakse kan anvendes hos patienter i Bendamustin behandling, patienter over 60 år som fx modtager R-CHOP samt hos patienter i dosisintensiv recidivbehandling eller patienter som er i længerevarende steroidbehandling, hvor risikoen for PJP-infektion vurderes at være forhøjet (C)
Herpes profylakse	Anvendelse af valaciclovir profylakse anbefales til patienter i Bendamustin behandling, patienter i recidivbehandling og typisk hos patienter over 60 år hvor risikoen vurderes at være forhøjet (D)
Hepatitis profylakse	Patienter med kronisk hepatitis B infektion eller tegn på overstået hepatitis B infektion skal monitoreres løbende for hepatitis B sygdomsaktivitet (A). Forebyggende antiviral behandling skal indledes i henhold til gældende retningslinjer i samråd med den lokale gastroenterologiske/infektionsmedicinske afdeling
Kalk og D-vitamin	Tillæg af kalk og D-vitamin anbefales ved samtidig behandling med prednisolon (B). Ved gentagen eller længerevarende steroidbehandling skal DXA skanning overvejes og profylaktisk bisfosfonat gives i henhold til endokrinologiske guidelines (A)

Ad anbefaling 8

Litteratur og evidensgennemgang

Risikoen for PJP er øget ved gentagne kemoterapibehandlinger ligesom det er velkendt at risikoen for PJP er øget ved anvendelse af glucocorticoider i behandlingsregimerne. PCP-profylakse kan overvejes ved lymfombehandling forbundet med betydelig T-celleimmunsuppression, længerevarende behandling med prednisolon, samt ved dosisintensive steroidholdige regimer. Evidensen er ikke stærk og rutinemæssig profylakse anbefales ikke generelt.

Herpes Zoster (HZV) ses hyppigere blandt cancerpatienter som behandles med kemoterapi og for hæmatologiske cancere gælder det at odds ratioen for udvikling af HZV er særlig høj (108).

Det er velkendt at patienter med tidligere eller aktuel hepatitis B infektion har betydelig øget risiko for reaktivering ved behandling med kemoterapi og antistofbehandlinger (109).

Patienter, der modtager glukocorticoidholdig kemoterapi, har en markant øget risiko for osteoporose og knoglefrakturer. Der anbefales derfor indtagelse af calcium og vitamin D (110). Alle patienter, hvor profylaktisk bisfosfonat behandling potentielt kan være indiceret, bør DXA scannes og behandles med bisfosfonat i henhold til endokrinologiske guidelines.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 8 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5. Referencer

1. Brown P, Madsen J, Jørgensen J, Kamper P, Dessau-Arp A, Clausen MR, et al. Malignt Lymfom og CLL - National årsrapport. 2019.
2. Swerdlow H, Sohani AR, Pileri SA, Harris NL, Jaffe ES, Stein H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. 4 ed2017.
3. Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. Haematologica. 2011;96(9):1327–34.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC Publications; 2024.
5. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. Leukemia. 2015;29(3):668–76.
6. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. Blood. 2013;122(6):981–7.
7. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. J Clin Oncol. 2019;37(2):144–52.
8. Madsen C, Pedersen MB, Vase MO, Bendix K, Moller MB, Johansen P, et al. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(2):393–9.
9. Cheah CY, Seymour JF. When to treat patients with relapsed follicular lymphoma. Expert review of hematology. 2017;10(3):187–91.
10. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. Blood. 2022;139(11):1684–93.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(27):3059–68.
12. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258–65.
13. Huet S, Tesson B, Jais JP, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. The LancetOncology. 2018;19(4):549–61.
14. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2020;95(3):316–27.
15. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, Chelius M, Chau K, Balogh A, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. Blood. 2019;133(3):237–45.
16. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. Cancer. 2010;116(16):3843–51.
17. Jacobson CA, Freedman AS. Early stage follicular lymphoma, current management and controversies. Curr Opin Oncol. 2012;24(5):475–9.
18. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. Cancer. 2010;116(16):3797–806.
19. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(3):928–34.

20. Lo AC, Campbell BA, Pickles T, Aquino-Parsons C, Sehn LH, Connors JM, et al. Long-term outcomes for patients with limited-stage follicular lymphoma: update of a population-based study. Blood. 2020;136(8):1006–10.
21. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. Radiother Oncol. 2011;100(1):86–92.
22. Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2021;22(3):332–40.
23. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89(1):49–58.
24. MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, Macann A, Davis S, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(29):2918–25.
25. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2012;30(27):3368–75.
26. Ardeshna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2003;362(9383):516–22.
27. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(3):1110–7.
28. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. The New England journal of medicine. 1984;311(23):1471–5.
29. Ardeshna 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 LancetOncology. 2014;15(4):424–35.
30. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(31):3848–53.
31. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. Lancet Haematol. 2014;1(1):e17–27.
32. Trotman J, Davies A, Hiddemann W, Hoster E, Marcus R, Schmidt C, et al. Relationship between MRD and PET responses and PFS in previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM trial. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15_suppl):7557–.
33. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol. 2011;29(23):3194–200.
34. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105(4):1417–23.
35. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106(12):3725–32.
36. Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group

Hematology and Oncology Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(15):1986–92.
37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet (London, England). 2013;381(9873):1203–10.
38. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. J Clin Oncol. 2019;37(12):984–91.
39. Gyan E, Sonet A, Brice P, Anglaret B, Laribi K, Fruchart C, et al. Bendamustine and rituximab in elderly patients with low-tumour burden follicular lymphoma. Results of the LYSA phase II BRIEF study. Br J Haematol. 2018;183(1):76–86.
40. Marcus RE, Davies AJ, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen CJ, et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. Blood. 2016;128(22):6–.
41. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol. 2018;36(23):2395–404.
42. Davies A, Merli F, Mihaljević B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;4(6):e272–e82.
43. Cartron G, Bachy E, Tilly H, Daguindau N, Pica GM, Bijou F, et al. Subcutaneous rituximab induction followed by short rituximab maintenance to improve progression-free survival in patients with low-tumor burden follicular lymphoma: Final results of FLIRT phase III trial, a LYSA study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):7512–.
44. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood. 2001;97(1):101–6.
45. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood. 2004;103(12):4416–23.
46. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, Geyer S, Kurtin PJ, Friedenberg WR, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol. 2005;23(6):1103–8.
47. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(29):4480–4.
48. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(28):3096–102.
49. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(5):495–500.
50. Lockmer S, Ostenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson AS, Wahlin BE, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018:JCO1800262.
51. Martin P, Jung SH, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). Ann Oncol. 2017;28(11):2806–12.

52. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. The New England journal of medicine. 2018;379(10):934–47.
53. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, et al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R(2)) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2022;40(28):3239–45.
54. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Østenstad B, Mey UJM, Rauch D, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. Blood. 2019;134(4):353–62.
55. Falchi L, Okwali M, Ghione P, Owens C, Hamlin PA, Lue JK, et al. Subcutaneous (SC) Mosunetuzumab (mosun) As First-Line Therapy for Patients (pts) with High Tumor-Burden Follicular Lymphoma (FL): First Results of a Multicenter Phase 2 Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):604–.
56. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;1:CD007678.
57. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. Blood. 2008;111(8):4004–13.
58. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. Blood. 2009;113(5):995–1001.
59. Rusconi C, Anastasia A, Chiarenza A, Marcheselli L, Cavallo F, Rattotti S, et al. Outcome of transformed follicular lymphoma worsens according to the timing of transformation and to the number of previous therapies. A retrospective multicenter study on behalf of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). Br J Haematol. 2019;185(4):713–7.
60. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(22):2765–72.
61. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2011;377(9759):42–51.
62. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. J Clin Oncol. 2019;37(31):2815–24.
63. Schneider T, Rosta A, Losonczy H, Radvanyi G, Ujj G, Egyed M, et al. Efficacy and Tolerability of a 2-Year Rituximab Maintenance Therapy in Patients with Advanced Follicular Lymphoma after Induction of Response with Rituximab-Containing First Line-Regimens (HUSOM Study). Pathology oncology research : POR. 2018;24(2):199–205.
64. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(22):2575–82.
65. Federico M, Caballero Barrigon MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. The LancetHaematology. 2018;5(8):e359–e67.
66. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. Br J Haematol. 2019;184(4):524–35.
67. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines

Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(23):2516–22.
68. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, Salles G, Hoster E, Herold M, et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials. Blood. 2017;130:412.
69. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, Savage KJ, Villa DR, Scott DW, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. Blood. 2019;134(9):761–4.
70. Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). Blood. 2013;122(7):1137–43.
71. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018;36(22):2259–66.
72. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010;28(17):2853–8.
73. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2011;103(23):1799–806.
74. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2013;31(13):1624–30.
75. 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.
76. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). J Clin Oncol. 2015;33(31):3635–40.
77. 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.
78. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). Blood. 2024;143(6):496–506.
79. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. Blood. 2024;143(17):1713–25.
80. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, Martin Garcia-Sancho A, Reguera Ortega JL, Kuruvilla J, et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med. 2024;30(8):2199–207.
81. 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.
82. Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(1):121–7.
83. Friedberg JW, Neuberg 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.
84. 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.
85. 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.
86. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. J Clin Oncol. 2007;25(18):2554–9.
87. Cao TM, Horning S, Negrin RS, Hu WW, Johnston LJ, Taylor TL, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic-cell transplantation for follicular lymphoma beyond first remission: the Stanford University experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7(5):294–301.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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 Innnovative nei linfomi survey. J Clin Oncol. 2008;26(19):3166–75.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.

99. 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.
100. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, LÃ³pez-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica. 2013;98(7):1014–21.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. Cancer. 2013;119(20):3662–71.
107. Sommer M, Frandsen L, Jensen P, Nielsen SR, Nielsen LB, Brøndum RF, et al. Shared care follow-up of patients with B-cell neoplasms based on nurse-led telephone consultations and PRO-data: a feasibility study from the North Denmark Region. BMC Health Services Research. 2020;20(1):1047.
108. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. British journal of cancer. 2017;116(12):1643–51.
109. Weis N, Clausen MR, Christensen PB, Krarup H, Laursen AL, Madsen LG. Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infektion - En guideline. 2018.
110. Eyre TA, Jensen P, Booth S, El-Galaly TC. Bone health and glucocorticoid-containing lymphoma therapy - a review of risk factors and preventative measures. Br J Haematol. 2022;198(3):431–42.

6. Metode

Litteratursøgning

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

Litteraturgennemgang

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

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Udfyldes af Retningslinjefunktionen hvis relevant.

Retningslinjefunktionen beskriver grundlag og evt. evidens for de svar og data, som præsenteres i evidensgrundlaget om sundhedsøkonomiske konsekvenser, og henviser til den udarbejdede analyse.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af FL udvalget og tiltrådt i nuværende form af DLG bestyrelsen d. 27. september 2026. Evidensbaserede anbefalinger er formuleret på baggrund af konsensus i FL udvalget og revideret på baggrund af DLG bestyrelsens bemærkninger.

Interessentinvolvering

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

Høring

Den kliniske retningslinje vil blive fremlagt den nationale lymfomgruppe DLG på plenummøde d. 20. maj 2027 hvor alle danske hæmatologiske afdelinger er repræsenteret.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjen er fagligt godkendt af DLG.

Administrativ godkendelse

Retningslinjen er administrativt godkendt af Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut d. 22. oktober 2026.

Forfattere og habilitet

- Inger Lise Gade, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg, Region Nord, Ingen interessekonflikter
- Ida Sillesen, Hæmatologisk Afdeling, Aarhus, Region Midt, Ingen interessekonflikter
- Maja Bech Juul, Hæmatologisk Afdeling, Odense, Region Syd, Ingen interessekonflikter
- Troels Møller Thomsen, Hæmatologisk Afdeling, Regionshospitalet Gødstrup, Region Midt, Ingen interessekonflikter
- Lars Møller Pedersen, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde, Region Sjælland (formand), Ingen interessekonflikter
- Mads Emil Bjørn, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet, Region Hovedstaden, Ingen interessekonflikter
- Louise Kristensen, Patologisk Afdeling, Odense, Region Syd, Ingen interessekonflikter
- Mia Jelin, Onkologisk Afdeling, Odense, Region Syd, Ingen interessekonflikter

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DLG om 2 år.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Lymfom Database (LYFO) i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

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

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer, inklusiv FL, registreres løbende i den landsdækkende kvalitetsdatabase LYFO. I årsrapporterne er indikatorerne udviklet til at monitorere udredning og behandling af sygdommen. Sammen med kræftpakkeforløbende visualiseres evt. forskelle de enkelte afdelinger imellem. DLG vurderer løbende behov for indikatorer.

Det anbefales fortsat at monitorere overlevelsen og mortaliteten, idet de afspejler det samlede resultat af behandlingen på de enkelte afdelinger, og afvigelser har historisk set ført til audit af patientgrundlaget mhp. at evaluere om patienterne er behandlet efter gældende forskrifter.

8. Bilag

Bilag 1: Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Introduktion	Opgraderet klassifikation iht. WHO 5th Edition
Anbefaling 1	Mindre revision af anbefalinger til udredningsprogram Mulighed for at udelade knoglemarvsundersøgelse til en undergruppe af patienter
Anbefaling 2	Lokaliseret sygdom: • Mulighed for stråleterapi med 4 Gy ved lokaliseret sygdom
Anbefaling 4	Avanceret sygdom primærbehandling: • Tabel revideret herunder at kemofri regimer (mono-rituximab og R2 regimet) nu står som ligeværdige valg i forhold til R-kemoregimer • GELF kriterier specificeret • Anbefalet dosering af R2 regimet specificeret • Chlorambucil udgår som anbefaling til 1. linje • Bispecifikke antistoffer nævnes som fremtidig lovende behandling
Anbefaling 5	R-vedligeholdelse efter primærbehandling: • R2 regime indført i tabel
Anbefaling 6	Relapsbehandling: • Tabel revideret herunder at kemofri regimer (mono-rituximab og R2 regimet) nu står som ligeværdige valg i forhold til R-kemoregimer • Chlorambucil indgår som palliativ mulighed • Vigtigheden af deltagelse i klinisk protokol fremhævet • Foreliggende data for anti-CD19 (tafasitamab), bispecifikke antistoffer og CAR-T er opdateret
Anbefaling 7	Kontrol efter behandling: • Mulighed for tidligere afslutning af kontrol hos patienter i længere remission • Anbefaling af alternative opfølgningsmetoder

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Introduktion	Nyt afsnit om patologi tilføjet
Anbefaling 2	Lokaliseret sygdom: • Reduceret stråledosis er konkretiseret ud fra foreliggende evidens
Anbefaling 4	Avanceret sygdom primærbehandling: • Behandling af ældre og ”skrøbelige” patienter indført i tabel men står uændret i evidensgennemgang
Anbefaling 5	R-vedligeholdelse efter primærbehandling: • R-vedligeholdelse efter R-monoterapi indført i tabel men står uændret i evidensgennemgang
Anbefaling 6	Relapsbehandling: • Tabel udbygget så den svarer til evidensgennemgangen • Muligheden for at kombinere kemoterapi med obinutuzumab i særlige tilfælde af dokumenteret resistens for rituximab er tilføjet • Definition af ”højrisiko” patienter er opdateret i tabel og evidensgennemgang herunder den stigende evidens for POD24 som markør for overlevelse
Anbefaling 7	Kontrol efter behandling: • Præcisering af muligheder for at afslutte kontrolforløb til egen læge
Anbefaling 8	Understøttende behandling: • Nyt afsnit og anbefaling

Bilag 2: Søgestrategi

Følgende søgestreng for årene 2020 til 2026 er benyttet i pubmed:

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

Endvidere indgår flertallet af ældre referencer fra retningslinjens version 2.

Bilag 3: Forkortelser

AML: Akut myeloid leukæmi

ASCT: Autolog stamcelle transplantation

CAR-T: Chimeric antigen receptor T-cell therapy

CHOP: Cyclofosfamid, adriamycin, oncovin, prednison

CR: Komplet respons

CRS: Cytokine release syndrome

CT: Computed tomography

CVP: Cyclofosfamid, oncovin, prednisone

DLCBL: Diffuse Large B-cell lymphoma

EFS: Event free survival

FL: Follikulært lymfom

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

G: Gazyvaro

GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires Criteria

HDT: Højdosis terapi med stamcelle støtte

Hgb: Hæmoglobin

HT: Histologisk transformation

ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome

LDH: Laktatdehydrogenase

MDS: Myelodysplastisk syndrome

MDT: Multidisciplinær team konference

MR: Magnetisk resonans scanning

MUD: Matched unrelated donor

MUGA: Multigated acquisition scan

ORR: Overall response rate

OS: overall survival

PET: positron-emission tomography

POD24: Progression of disease within 24 months

PFS: Progressionsfri overlevelse

PR: Partielt respons

QoL: Quality of Life

R: Rituximab

RIC: Reduced intensity chemotherapy

SD: Stable disease

TTF: Time to Treatment Failure

WW: Watch and Wait

9. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.