

## Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom

Version: 11.5.2015

Udfærdiget af medlemmer af FL arbejdsgruppen under DLG DMCG:

Hans Bentzen, Aarhus ([hansbent@rm.dk](mailto:hansbent@rm.dk))

Karen Vissing, Odense ([Karin.Grethe.Vissing@rsyd.dk](mailto:Karin.Grethe.Vissing@rsyd.dk))

Lars Munksgaard, Roskilde ([larmu@regionsjaelland.dk](mailto:larmu@regionsjaelland.dk))

Trung Do, Herlev ([Trung.hieu.do@regionh.dk](mailto:Trung.hieu.do@regionh.dk))

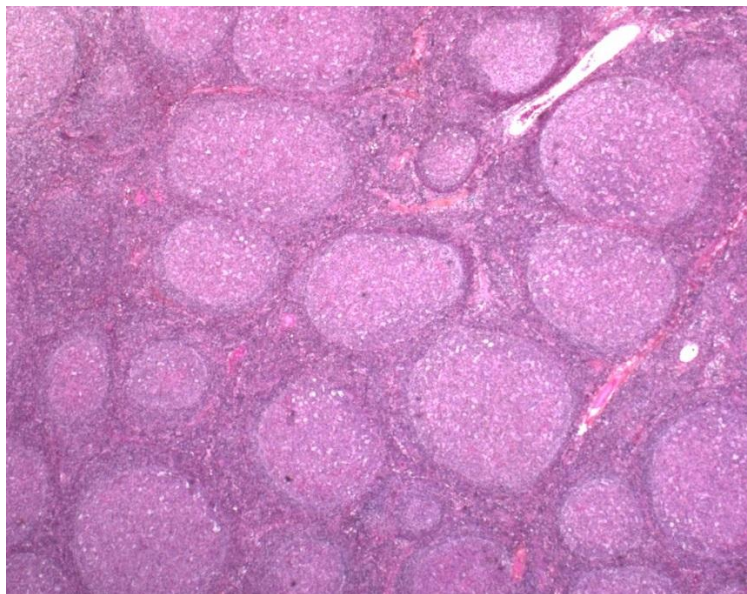
Paw Jensen, Aalborg ([paje@rn.dk](mailto:paje@rn.dk))

Michael Pedersen, Rigshospitalet ([Michael.pedersen.08@regionh.dk](mailto:Michael.pedersen.08@regionh.dk))

Stanislaw Pulczynski, Holstebro ([Stanislaw.p@vest.rm.dk](mailto:Stanislaw.p@vest.rm.dk))

Helle Knudsen, Herlev ([Helle.Knudsen@regionh.dk](mailto:Helle.Knudsen@regionh.dk))

Lars Møller Pedersen, Roskilde ([Impn@regionsjaelland.dk](mailto:Impn@regionsjaelland.dk))



**Indholdsfortegnelse:**

<b>Indledning .....</b>	<b>3</b>
<b>Epidemiologi .....</b>	<b>4</b>
<b>Patofysiologi .....</b>	<b>4</b>
<b>Klinik .....</b>	<b>4</b>
<b>Udredning og diagnostik .....</b>	<b>5</b>
<b>Stadieinddeling, risikovurdering og responsevaluering .....</b>	<b>6</b>
<b>Prognose .....</b>	<b>7</b>
<b>Forløbsformer.....</b>	<b>8</b>
<b>Primærbehandling .....</b>	<b>8</b>
<b>Relapsbehandling .....</b>	<b>11</b>
<b>Opfølgning .....</b>	<b>13</b>
<b>Appendix - algoritme for behandling .....</b>	<b>15</b>

**Indledning**

Nærværende guidelines er en revision og opdatering af 2012 versionen af DLG guidelines. Revisionen er baseret på litteraturgennemgang siden 2012, seneste årsrapporter fra DLG, nyeste internationale guidelines og de nyligt udgivne nationale opfølgingsprogrammer.

Evidensniveauet for de angivne forslag er tilpasset efter Dykewics CA:

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation:

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

**Litteratur:**

*Dykewicz CA.* Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144. United States Public Health Service Grading System.

## Epidemiologi

Der er stor geografisk variation i forekomsten af FL. Mens den i USA opgøres til ca. 35% af alle NHL tilfælde, udgør FL i Danmark ca. 17% af alle nye tilfælde af NHL (kilde: DLG Årsrapporter gennemsnit for årrækken 2010-13). Incidensraten i DK er 3.3/100.000 svarende til ca. 200 tilfælde/år med en kønsratio på 1:1,1 (m:f). Der ses en højere incidens i USA, mens incidensen i de asiatiske lande er lavere og hvor forekomsten af t(14;18) også er lavere end i de vestlige lande.

Medianalderen for diagnose i DK er 60 år med 95% af patienterne i aldersintervallet 32 til 85 år. FL er således meget sjældent forekommende blandt børn og yngre voksne.

## Litteratur:

Malignt lymfom og CLL. National Årsrapport 2013  
(<http://www.lymphoma.dk/picture/upload/Aarsrapport%20LYFO%202013.pdf> ).

## Patofysiologi

Biologisk er tumorcellerne malign modpart til normale germinalcenter B-celler (*Swerdlow et al*). Translokation (14;18) kan påvises hos 85-90% af patienter med FL og betinger en overekspression af bcl-2. Yderligere multiple genetiske forandringer er nødvendige for udvikling af FL, idet t(14;18) også ses ved andre typer af lymfom (eks. DLBCL) og hos raske individer (*Ottensmeier et al*). Imidlertid er det fortsat hypotetisk, hvor i B-celle udviklingen disse genetiske ændringer sker, sekvensen og relationen til t(14;18) samt deres indflydelse på patogenesen ved FL (*Kridel et al; Weigert et al*). Den genetiske kompleksitet er baggrunden for en stærkt varierende klinisk fremtoning. Interaktionen mellem de maligne B-celler og det omgivende mikromiljø har ligeledes en vigtig patofysiologisk betydning (*Dave et al; de Jong et al; Küppers et al*).

## Litteratur:

Dave SS et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159-69.  
de Jong D. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma: a cross talk of genetic and immunologic factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6358-63.  
Kridel R et al. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 2012; 122: 3424-31.  
Küppers R. Prognosis in follicular lymphoma--it's in the microenvironment. *N Engl J Med* 2004; 351: 2152-3.  
Ottensmeier CH et al. Analysis of VH genes in follicular and diffuse lymphoma shows ongoing somatic mutation and multiple isotype transcripts in early disease with changes during disease progression. *Blood* 1998; 91: 4292-9.  
Swerdlow SH et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.  
Weigert O et al. The evolving contribution of hematopoietic progenitor cells to lymphomagenesis. *Blood* 2012; 120: 2553-61.

## Klinik

Langt hovedparten (90%) af patienter med FL præsenterer sig som avanceret stadie (stadie III el. IV) med involvering af lymfeknuder og milt. Den nodale involvering er typisk i perifere regioner, mens større tumorer er hyppigere lokaliseret retroperitonealt end mediastinalt. Involvering af knoglemarv ses hyppigt (40-50%). Leukæmisering er sjældent forekommende og forbundet med dårlig prognose. Ekstranodale manifestationer ud over knoglemarvsinvolvering er sjældne på diagnosetidspunktet og ofte lokaliseret

(stadie IE) med en generelt bedre prognose, herunder mindre tendens til transformation (eksempelvis det primære kutane FL). CNS involvering er sjælden, mens epiduralt placerede tumorer forekommer.

Et mindretal (<20%) af FL patienter har B-symptomer på diagnosetidspunkt. Mindre end 25% præsenterer sig med forhøjelse af LDH eller cytopenier som følge af knoglemarvsinvolvering.

### Udredning og diagnostik

Ved nodal sygdom stilles diagnosen optimalt på baggrund af en excisionsbiopsi fra en afficeret perifer lymfeknude. Hvis perifere lymfeknuder ikke er involveret, kan en grovnålsbiopsi fra en dybtliggende lymfeknude anvendes. Da FL primært er en histologisk diagnose, der i høj grad hviler på en vurdering af det patologiske vævs arkitektur (karakteristisk overrepræsentation af follikulære strukturer), bør finnålsbaseret diagnostik altid undgås. FL findes oftest i en follikulær variant, men kan også forekomme i en diffus variant eller en kombination af disse. Den kliniske og prognostiske betydning af den diffuse komponents udbredning er ikke sikkert klarlagt. Ren diffus morfologi opfattes normalt som diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL).

De internationalt anerkendte histopatologiske kriterier for diagnosen FL er beskrevet i "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue" (*Swerdlow et al*). I henhold til disse kriterier opdeles FL i *histologisk grad* 1-3 afhængig af antallet af centroblaster fundet i biopsien. Grad 3 opdeles endvidere i grad 3a og 3b. Grad 1 til 3a opfattes som det klassiske indolente FL med lav proliferationsrate (Ki-67 ekspression). Grad 3b med solide ansamlinger af centroblaster ligner klinisk, cytogenetisk og prognostisk mere DLBCL (*Horn et al*). Hovedproblemet med tumorgraderingen er først og fremmest interobservervariation. Den kliniske og prognostiske betydning hviler på retrospektive opgørelser uden overbevisende konsistens i data.

I tilfælde af *histologisk transformation* sker der en morfologisk ændring i retning af en klassisk DLBCL histologi, hvor den follikulære arkitektur tiltagende erstattes af en diffus storcellet vækst af lymfoide celler med centroblastært udseende.

Immunhistokemisk er der positiv reaktion for pan-B markører så som CD19, CD20, CD22 og CD79a, samt let-kæde restriktion for enten kappa eller lambda. FL er deriveret fra germinal centre med deraf følgende hyppig ekspression af bcl-6 og CD10 med en positivitet, der er op til 100% ved grad I-II og lidt lavere ved grad III. Tumorcellerne ved FL er som regel negative for CD5 og CD43.

Flowcytometri er især en værdifuld hjælp i forbindelse med knoglemarvsdiagnostik til påvisning af den monoklonale B-celle population i marvaspiratet.

FL er en vigtig cancerbiologisk model. Op mod 90% har translokationen t(14;18)(q32;q21). Denne involverer et rearrangement og deregulering af bcl-2 gen, som pga. translokationen bliver flyttet fra kromosom 18 til kromosom 14 i umiddelbar nærhed af IgH locus. Dette medfører en overekspression af bcl-2 onkogenet med deraf følgende overekspression af det anti-apoptotiske bcl-2 protein. Translokationen kan påvises hos næsten alle med FL grad 1-2, mens forekomsten af t(14;18) kan mangle ved især grad 3 FL og ved kutane former for FL.

### Litteratur:

Horn H et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica* 2011; 96: 1327-34.

Swerdlow SH et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.

## Stadieinddeling, risikovurdering og responseevaluering

Den **præterapeutiske lymfomdiagnostik** omfatter:

- **Anamnese og klinisk undersøgelse** med vægt på varighed og væksthastighed af lymfeknuder, symptomer på ekstranodal involvering, og B-symptomer. Performancestatus (ECOG) registreres ligesom alle patologiske målelige parametre beskrives i to dimensioner.
- **Blodprøver** i den indledende udredning inkluderer LYFO prøver (Hb, MCV, retikulocytter, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, LDH, karbamid, kreatinin, kalium, natrium, CRP, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, M-komponent, TSH, beta-2 mikroglobulin, glukose, HIV, CMV antistoffer, EBV antistoffer, hepatitisprøver (B og C), blodtype og DAT test).
- **Knoglemarvsundersøgelse** med aspiration og biopsi undersøges histopatologisk, immunhistokemisk og flowcytometrisk.
- **Billeddiagnostik:** CT af hals, thorax og abdomen blev tidligere anset for standard til stadieinddeling. I de nyligt udgivne kriterier for stadieinddeling (de såkaldte Lugano kriterier) er anbefalingen, at PET/CT er ny standard (*Cheson et al 2014; Barrington et al*) (III, B). Ved stadieinddeling er PET/CT særlig klinisk relevant, hvor der skal skelnes mellem lokaliseret versus dissemineret sygdom. CT kan være relevant ved andre involverede områder som for eks. ansigtsskelet ved lymfom lokaliseret nasalt, paranasalt eller orbitalt. MR er standard ved undersøgelse af CNS. Der henvises i øvrigt til rekommandationer fra den billeddiagnostiske gruppe.

Baseret på ovenstående foretages Ann Arbor stadieinddeling modificeret iht. Lugano klassifikationen (*Cheson et al 2014*).

**Risikovurderingen** på diagnosetidspunkt har til formål at estimere patientens prognose. Nedenstående modeller for risikovurdering har derimod ikke været udviklet til at vurdere behandlings-behov/indikation. Der kan anvendes følgende modeller til vurdering af prognose (II, B):

- FLIPI
- FLIPI 2

**Ad FLIPI:** i det oprindelige FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) indgår risikofaktorerne alder > 60 år, hb < 12 g/dl, LDH > referenceinterval, st. III-IV og ≥ 4 nodale regioner (*Sokal-Celigny et al; Buske et al*). 5-års overlevelsen for lavrisiko (0-1 risikofaktorer), intermediær risiko (2 risikofaktorer) og højrisiko (3-5 risikofaktorer) er 91%, 78% resp. 54%. FLIPI er også vist at have prognostisk værdi ved 1. relaps/progression. FLIPI er baseret på data før behandling med rituximab blev introduceret og med OS som endpoint.

**Ad FLIPI 2:** i det reviderede FLIPI 2 indgår risikofaktorerne alder > 60 år, hb < 12 g/dl, knoglemarvsinvolvering, β2-mikroglobulin > referenceinterval og nodalt mål > 6 cm (*Federico et al*). 5-års overlevelsen for lavrisiko (0 risikofaktorer), intermediær risiko (1-2 risikofaktorer) og højrisiko (3-5 risikofaktorer) er 80%, 50% resp. 20%. FLIPI 2 er baseret på data efter indførsel af rituximab blev introduceret og med PFS som endpoint.

Der findes flere modeller til at estimere tumorbyrde og definere behandlingsbehov, hvoraf de såkaldte **GELF kriterier** er blandt de mest anvendte inklusionskriterier i internationale protokoller (*Brice et al*). GELF kriterierne kan med fordel anvendes som støtte i klinisk praksis til en objektiv vurdering af

behandlingsbehov (II, B). Indikation for behandling anses at være gældende ved forekomst af én af følgende faktorer modificeret efter GELF kriterierne:

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

International standard for **responseevaluering** ved protokolleret behandling har hidtil været responskriterierne defineret af *Cheson et al* i 1999 og revideret i 2007. De seneste års data for anvendelse af PET/CT ved FL førte nyligt til udgivelse af nye internationalt anerkendte kriterier - de såkaldte Lugano kriterier (*Barrington et al; Cheson et al 2014*). Her anbefales PET/CT som standard ved FL til både stadietildeling og responseevaluering (III, B). Interim evaluering under behandlingsforløb er ikke obligat, men anvendes fortsat udbredt i klinisk praksis. Interim evaluering er dog altid relevant ved mistanke om dårligt respons eller progression. Ved postterapeutisk responseevaluering er PET/CT særlig relevant ved stor primær tumorbyrde. Ved mistanke om transformation er PET/CT altid standard. I øvrigt henvises til DLG guidelines for billeddiagnostik. Postterapievaluering med knoglemarvsundersøgelse er indiceret hos patienter med præterapeutisk involvering af marven

#### Litteratur:

Barrington SF et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048-58.

Buske C et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504-8.

Brice 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. J Clin Oncol* 1997; 15: 1110-7.

Cheson BD et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53.

Cheson BD et al. Revised Response Criteria for Malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.

Cheson BD et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-67.

Solal-Celigny P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.

Federico M et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4555-62.

#### Prognose

Et mindretal af patienterne (10%) præsenterer sig på diagnosetidspunkt med lokaliseret sygdom (stadie I-II), der opfattes som potentielt kurabelt med radioterapi, men ca. halvdelen vil udvikle recidiv efter et årti. Den mediane overlevelse for patienter med avanceret stadie er ca. 12 år uden plateau på

overlevelseskurven. Efter 1. relaps reduceres den mediane overlevelse til 5-6 år. Den årlige transformationsrate er ca. 3% uden plateau på transformationskurven (*Al-Tourah et al*). Ældre data viste, at den mediane overlevelse efter påvist transformation typisk var 1-2 år (*Yuen et al*). Nyere data viser, at prognosen er forbedret efter behandling med immunkemoterapi blev muligt (*Link et al*). Populationsbaserede retrospektive opgørelser viser, at den samlede prognose for FL er forbedret inden for de seneste årtier.

#### Litteratur:

Al-Tourah AJ et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5165-9.

Link BK et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3272-8.

Yuen AR et al. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1726-33.

#### Forløbsformer

Hos mange patienter med FL har sygdommen et indolent forløb og ofte uden initialt behandlingsbehov (*Horning et al*). Et mindretal manifesterer sig med tidlig udbredt sygdom og hurtig tumorvækst. Spontane midlertidige regressioner kan observeres hos 15-20 % af patienterne. Ikke lokaliseret FL opfattes som en inkurabel sygdom med et typisk gradvist progredierende forløb, hvor responsrater og responsvarighed i tiltagende grad reduceres i takt med gentagne behandlinger af stigende sygdomsaktivitet. Transformation til DLBCL ledsages af et mere aggressivt klinisk forløb med typisk hurtig vækst af lymfomstørrelse, B-symptomer og stigende LDH.

#### Litteratur:

Horning SJ et al. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984; 311: 1471-5.

#### Primærbehandling

FL er en klinisk og biologisk heterogen sygdomsgruppe med en forventet lang overlevelse hos flertallet af patienterne. Behandlingen har kun kurativt potentiale ved strålebehandlet lokaliseret FL. Et stigende antal dokumenterede behandlingsmodaliteter med forskellige biologiske angrebspunkter er til rådighed (*Freedman; Hiddemann et al 2014*). Komplexiteten både hvad angår sygdommens karakter og behandlingsmuligheder nødvendiggør en individualiseret behandling i forhold til alder, komorbiditet og det kliniske billede (*Ghielmini et al*). I appendix findes oversigt over primærbehandling.

Nedenstående anbefalinger gælder FL grad 1, 2 og 3a. Grad 3b opfattes klinisk og biologisk som DLBCL og behandles som sådan (se DLG rekommandationer for DLBCL). Ved histologiske tegn til transformation behandles ligeledes som DLBCL.

De aktuelt anbefalede behandlingsmodaliteter som **1. linje terapi** er:

- "Watch and wait"
- Immunkemoterapi
- Rituximab som vedligeholdelsesbehandling



- Rituximab monoterapi
- Stråleterapi til lokaliseret FL

**Ad "watch and wait":** paradigmet W&W til asymptomatiske patienter blev første gang beskrevet af Stanford mere end 4 årtier siden, men er fortsat gældende. Patienter uden symptomgivende sygdom observeres således uden behandling indtil der opstår behandlingskrævende sygdom (II, B). Som rettesnor for behandlingsbehov kan eksempelvis GELF kriterierne, som defineret ovenfor, ofte anvendes med fordel. W&W princippet baserer sig på ganske få randomiserede studier fra prærituximab æraen og der afventes fortsat yderligere dokumentation før behandling af asymptomatiske patienter kan anbefales bredt (*Ardehna et al*). Et enkelt studie har vist, at behandling med rituximab som monoterapi (standard skema ugentlig 4 gange efterfulgt af hver 2. måned i 2 år) signifikant udskyder tidspunktet til næste behandling uden at påvirke overlevelsen. Et andet studie har vist, at effekten af standard ugentlig 4 gange efterfulgt af vedligeholdelse ikke er bedre end standard ugentlig 4 gange med ny behandling ved senere progression (*Kahl et al*).

**Ad immunkemoterapi:** standardbehandling til patienter med symptomer eller behandlingskrævende sygdom i øvrigt (B-symptomer, forhøjet LDH, cytopenier sekundære til knoglemarvsinfiltration, bulk, potentiel eller manifest organpåvirkning som defineret i eksempelvis GELF kriterier) er en kombination af rituximab og kemoterapi (I, A). Dette er dokumenteret i flere store randomiserede studier, hvor tillæg af rituximab til regimerne CVP, CHOP og MCP alle viste signifikant bedre overlevelse (*Herold et al; Hiddemann et al 2005; Marcus et al*). Et enkelt studie har senere vist, at Bendamustin er minimum ligeværdigt med CHOP i forhold til overlevelseshparametre, men til gengæld er mindre toksisk i forhold til neutropeni, infektioner, alopeci og neurotoxicitet (*Rummel et al*). Der afventes overlevelseshdata fra BRIGHt studiet, hvor der er randomiseret mellem R-Bendamustin versus R-CVP og R-CHOP (*Flinn et al*). I forhold til responsrater var R-Bendamustin som minimum ligeværdigt med de to øvrige regimer, men follow up er foreløbig for kort til at vurdere "time to events". Det er endvidere uvist om sammenligningen mellem R-CHOP, R-CVP og R-Bendamustin ville falde anderledes ud, hvis behandlingen blev efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling. I DK anvendes aktuelt både R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin som ligeværdige muligheder til 1. linje terapi. Der kan ikke gives en klar anbefaling af valg mellem disse muligheder. Valget bør afhænge af en individuel vurdering af patienten herunder biologisk alder, komorbiditet og potentiel toxicitet. Til ældre svækkede kan Leukeran med eller uden rituximab overvejes (*Martinelli et al*) (III, B). Ved behandling med rituximab hos patienter med positiv hepatitis B serologi anbefales profylaktisk antiviral behandling (I, A) (*Huang et al*).

**Ad rituximab vedligeholdelsesbehandling:** PRIMA studiet randomiserede patienter i minimum PR efter R-kemoterapi (R-CVP og R-CHOP) til vedligeholdelse med rituximab versus ingen behandling (*Salles et al; Vidal et al*). Vedligeholdelsesarmen var signifikant bedre i forhold til PFS men ikke OS. Baseret på PRIMA studiet og metaanalyse er det nu internationalt accepteret, at vedligeholdelsesbehandling med rituximab (2 måneders intervaller i 2 år) er standard hos patienter i PR eller CR efter forudgående R-kemo (I, B). Selv om dette også normalt er gældende praksis efter primærbehandling med R-Bendamustin, er det ikke direkte vist om effekt og toxicitet af R-vedligeholdelse er den samme som efter R-CVP eller R-CHOP.

**Ad rituximab monoterapi:** kan overvejes som alternativ til patienter, hvor toxicitet relateret til kemoterapi ønskes undgået (høj alder, ikke-lymfomrelateret dårlig performance, patientens ønsker) (II, B). Evidensen baserer sig især på et enkelt studie, hvor rituximab standarddosering 4 gange med en uges intervaller alene versus efterfulgt af yderligere 4 gange rituximab standarddosering hver 2. måned (*Martinelli et al 2010*). Studiet viste signifikant bedre progressionsfri overlevelse i sidstnævnte gruppe. Dette er således den anbefalede dosering som 1. linjebehandling.

**Ad stråleterapi til lokaliseret FL:** st. I og II i naboregioner behandles med radioterapi med intenderet kurativt sigte (III, B). Anbefalingen baserer sig kun på ikke-randomiserede studier og klinisk erfaring. Tilfælde defineret som st. I-II men med tilstedeværelse af faktorer, der indikerer mere avanceret sygdom (eks. B-symptomer, forhøjet LDH, bulk), anbefales behandlet som st. III-IV.

Effekten af **konsolidering** med radioimmunterapi og højdosisbehandling med stamcellestøtte har været undersøgt i flere studier. Effekten af radioimmunterapi synes ligeværdig sammenlignet med tillæg af rituximab til kemoterapi (*Morschhauser et al; Press et al*). Imidlertid vides ikke, om radioimmunterapi har yderligere effekt, hvis der også gives rituximab som vedligeholdelse efter R-kemo. Aktuelt afventes yderligere data før anvendelse af radioimmunterapi kan anbefales som konsolidering. Der er heller ikke evidens for, at højdosisbehandling som konsolidering forbedrer overlevelsen, hvorimod den betinger markant mere toxicitet. Højdosisbehandling har derfor ingen plads som 1. linjeterapi, hvilket også fremgår af nylig EBMT konsensusrapport (*Montoto et al*).

**Nyere lovende og ikke godkendte behandlinger** med antistoffer (eks. obinutuzumab), targeteret behandling (eks. ibrutinib, idelalisib) og immunmodulerende terapi (eks. lenalidomid) afventer yderligere data før ibrugtagning.

#### Litteratur:

- Ardeshna KM 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* 2003; 362: 516-22.
- Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123: 2944-52.
- Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 429-36.
- Ghielmini M et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) *Ann Oncol* 2013; 24: 561-76.
- Herold M et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-92.
- Hiddemann W et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
- Hiddemann W et al. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia* 2014; 28: 1388-95.
- Huang YH et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2765-72.
- Kahl BS et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3096-102.
- Marcus R et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
- Martinelli G et al. Chlorambucil-rituximab as first-line therapy in patients affected by follicular non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective single-centre study. *Hematol Oncol* 2014, doi: 10.1002/hon.2154. [Epub ahead of print].
- Martinelli G et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4480-4.
- Montoto S et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013; 98: 1014-21.

Morschhauser F et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1977-83.

Press OW et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol* 2013; 31: 314-20.

Rummel MJ et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-10.

Salles G et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42-51.

Vidal L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1799-806.

### Relapsbehandling

De aktuelt anbefalede behandlingsmodaliteter som **relapsbehandling** er:

- "Watch and wait"
- Immunkemoterapi
- Rituximab som vedligeholdelsesbehandling
- Immun monoterapi
- Højdosisterapi og autolog stamcelletransplantation
- Bortezomib i kombination med immunkemoterapi
- Radioimmunoterapi
- Stråleterapi
- Allotransplantation

Der er ingen terapeutisk standard. Valg af 2. linje og efterfølgende behandlinger individualiseres med hensyntagen til alder, komorbiditet, stadie, symptomer, klinisk forløb, varighed af tidligere remission og tidligere kemosensitivitet. Ved relaps/progression vil det ofte være indiceret af få histologisk dokumentation i forhold til eventuel transformation. I appendix findes oversigt over relapsbehandling.

**Ad "watch and wait":** FL udviser også stor klinisk variation i forbindelse med relaps og progression. FL patienter med relaps behøver ikke nødvendigvis behandling umiddelbart. I tilfælde af asymptomatisk sygdom med lav tumorbyrde og uden kliniske tegn til transformation bør primær W&W overvejes præcis som før 1. linje behandling. Der er dog ingen egentlig evidens for om en ekspekterende tilgang versus umiddelbar behandling af relaps med lav tumorbyrde er den bedste langsigtede strategi.

**Ad immunkemoterapi:** valg af immunkemoterapi til relapsbehandling baseres på fase III studierne som anført under primærbehandling (I, A) og på ikke randomiserede studier i relapssituationen (III, B). For prioriteringen gælder således de samme overvejelser som ved primærbehandling.

**Ad rituximab vedligeholdelse:** i et EORTC studie af relapsbehandling med primær randomisering mellem R-CHOP og CHOP er efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med rituximab vist at øge PFS (*van Oers et al*). Imidlertid var den bedre PFS kun lige netop signifikant i behandlingsarmen med R-CHOP. Endvidere fik ingen patienter rituximab i forbindelse med 1. linjebehandlingen hverken sammen med kemoterapien eller som vedligeholdelsesbehandling. Baseret på dette studie anbefaler gruppen derfor kun at give rituximab

hver 3. måned i 2 år til patienter, som ikke har fået vedligeholdelsebehandling under 1. linje terapi (I,A efter 1. linjebehandling med kemoterapi alene; I,B efter immunkemoterapi; ingen evidens efter 1. linjeterapi inkluderende rituximab vedligeholdelse ). Der foreligger ingen evidens for, at vedligeholdelsesbehandling har gentagen effekt ved fornyet recidiv, når patienten tidligere har modtaget vedligeholdelsesbehandling.

**Ad immun monoterapi:** rituximab eller ofatumumab anvendes overvejende til ældre og svækkede patienter (III, B). I studie udgået fra SAKK var der inkluderet både behandlingsnaive og relapspatienter og baseret på dette studie vil doseringen svare til ugentlig rituximab 4 gange efterfulgt af yderligere 4 doser med 2 måneders intervaller (*Martinelli et al*). Flere fase II studier har dokumenteret effekten, men med en relativ lav rate af CR.

**Ad højdosisterapi (HDT) og autolog stamcelletransplantation (ASCT):** foreliggende data anviser ikke en éntydig anvendelse af HDT ved FL fraset ved transformation (*Al Khabori et al; Casulo et al; Metzner et al; Schouten et al*). Klinisk praksis er typisk at reservere denne modalitet til klinisk aggressiv sygdom og/eller histologisk påvist transformation, idet behandlingen medfører betydelig risiko for toxicitet (III, B). Hvor responsvarighed har været tydeligt kortere, end hvad der kunne forventes for den forudgående 1. linje behandling, kan HDT overvejes. I nylig EBMT konsensusrapport var anbefalingen HDT ved 1. relaps i tilfælde af samtidig højrisiko FLIPI eller responsvarighed <3 år efter 1. linje immunkemoterapi (Montoto et al) (III, B). I samme rapport var der konsensus om, at HDT altid bør overvejes hos yngre ved 2. eller senere relaps (IV, C).

**Ad bortezomib i kombination med immunkemoterapi:** er undersøgt i flere fase II studier og ofte med god gode responsrater (*Friedberg et al*) (III, B). Anvendelsen begrænses af en markant tendens til neurotoxicitet (*Salles*).

**Ad radioimmunoterapi (RIT):** data fra flere studier har vist responsrater på 60 til 80% (*Witzig et al*). Desuden er der vist effekt hos patienter refraktære overfor rituximab (*Horning et al*). Zevalin er godkendt til indikationen relaps af FL, men klinisk praksis varierer i forhold til hvornår i sygdomsforløbet denne behandling anvendes (III, B). Effekten er begrænset ved tumormål > 5 cm og muligvis ved splenomegali. Endvidere frarådes RIT ved markant marvinvolvering.

**Ad stråleterapi:** ved lokaliseret relaps efter tidligere st. I-II sygdom er standard at gentage stråleterapi som potentielt kurativ mulighed omend uden sikker evidens (IV; B). FL er en yderst strålefølsom sygdom og lavdosis stråleterapi (eks. 2 Gy x 2) er en god pallierende mulighed til lokal sygdomskontrol (*Ganem et al*) (IV, B).

**Ad allotransplantation:** der er dokumenteret GVL effekt ved FL (*Khoury IF et al*). Non-myeloablative allotransplantation overvejes typisk til udvalgte yngre patienter med dårlig prognose, hvor flere af ovenstående standardmodaliteter har været anvendt (*Robinson et al 2013; Rohatiner AZ et al*). Kravet er, at patienten kan bringes i en stabil forudgående remission (*Robinson et al 2002*). Ved nylig EBMT konsensusrapport var anbefalingen non-myeloablative allotransplantation ved relaps efter HDT (Montoto et al) (III, B). Der henvises i øvrigt til rekommandationer fra Dansk Hæmatologisk Selskab.

**Perifer stamcellehøst** foretages enten integreret i et behandlingsforløb med højdosisk kemoterapi og stamcellestøtte eller på et tidligere tidspunkt som en såkaldt "forsikringshøst". Perifer stamcellehøst bør hos yngre overvejes gennem hele sygdomsforløbet og i særdeleshed forud for potentiel stamcelletoxisk terapi. Klinisk praksis varierer med hensyn til tidspunkt for stamcellehøst og der foreligger ingen data, som understøtter en specifik fremgangsmåde.

**Transformation** behandles som standard med højdosis kemoterapi og stamcelletransplantation efter principperne for relaps af DLBCL. Dog kan primært transformeret FL alternativt behandles som 'de novo' DLBCL.

#### Litteratur:

- Al Khabori M et al. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 18-28.
- Casulo C et al. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125: 40-47.
- Friedberg JW et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2807-12.
- Ganem G et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history, clinical results, mechanisms of action, and future outlooks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 975-82.
- Horning SJ et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 712-9.
- Khouri IF et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111: 5530-6.
- Martinelli G et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4480-4.
- Metzner B et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24: 1609-15.
- Montoto S et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013; 98: 1014-21.
- Robinson SP et al. Chemo-resistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310-6.
- Robinson SP et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1409-14.
- Rohatiner AZ et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2554-9.
- Rummel MJ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3383-9.
- Salles G. Is there a role for bortezomib combinations in the management of patients with follicular lymphoma? *J Clin Oncol* 2011; 29: 3349-50.
- Schouten HC et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-27.
- van Oers MHJ et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2853-8.
- Witzig TE et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-63.

#### Opfølgning

FL er en heterogen sygdom med individuelle behov for opfølgning. Fraset lokaliseret FL i remission efter kurativt intenderet stråleterapi er der tale om en kronisk sygdom med behov for livslang opfølgning.

**Patienter i "watch and wait":** følges med kontroller med 3-12 måneders intervaller afstemt efter det kliniske billede og risikoprofil. Ud over anamnese, klinisk objektiv undersøgelse og blodprøvekontrol er der sjældent behov for yderligere parakliniske undersøgelser, så længe sygdommen er i rolig fase.

**Patienter i PR efter behandling:** ved klinisk lav risiko for hurtigt behandlingsbehov udføres klinisk opfølgning og blodprøver med 3-12 måneders interval. Frekvensen er individuelt tilpasset og afhænger af en lang række kliniske faktorer. Ud over anamnese, klinisk objektiv undersøgelse og blodprøvekontrol er der ikke behov for yderligere parakliniske undersøgelser, så længe sygdommen klinisk er i rolig fase.

**Patienter i CR efter behandling:** normalt kontrol med 3-4 måneders intervaller i 1 år, herefter hver 6. måned. Ud over anamnese, klinisk objektiv undersøgelse og blodprøvekontrol er der ikke behov for yderligere parakliniske undersøgelser, så længe sygdommen klinisk er i rolig fase. Patienter med lokaliseret FL i CR efter behandling følges med 3-4 måneders interval i 2 år. Herefter med 6 måneders interval og opfølgningen kan ved fortsat remission afsluttes efter 5 år.

**Parakliniske undersøgelser:** ud over obligatorisk anamnese (især B-symptomer) og klinisk objektiv undersøgelse (især palpation af lymfeknuder, milt og lever) foretages blodprøvekontrol (herunder hæmatologiske tal og LDH). Der er ingen dokumentation for at anvende rutinescanninger i opfølgningsfase, hvorimod det er indiceret ved mistanke om relaps/progression. CT er standard. PET/CT anvendes, når det søges afklaret om der er tale om transformation. Knoglemarvsundersøgelse er indiceret ved cytopenier. Andre undersøgelser gennemføres ad hoc og individuelt tilpasset efter mistanke om sygdomslokalisering og typen af mulige senfølger til behandling. Der henvises i øvrigt til DLG's guidelines for billeddiagnostik og international konsensusrapport (*Barrington et al; Cheson et al*).

Jf. Sundhedsstyrelsens "Opfølgningsprogram for lymfekræft og kronisk lymfatisk leukæmi" skal patienterne tilbydes en *behovsvurdering og forventningsafstemning* i forbindelse med behandling og evt. efter behandling efterfulgt af en relevant indsats herunder håndtering af senfølger og eventuelt behov for rehabilitering og palliation. Opfølgningen for den enkelte patient tilrettelægges således på baggrund af en individuel behovsvurdering

#### Litteratur:

Barrington SF et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048-58.  
Cheson BD et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53.

Sundhedsstyrelsens "Opfølgningsprogram for lymfenudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi" 2015 ([http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/~/\\_media/2B87C87B5EED488993666E1FB1ACC035.ashx](http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/~/_media/2B87C87B5EED488993666E1FB1ACC035.ashx)).

## APPENDIX

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

### ALGORITME FOR PRIMÆRBEHANDLING AF FL

<b>"Watch &amp; Wait"</b>	Standard til asymptomatisk sygdom, avanceret stadie.	Evidens IIB
<b>R-kemo + R-vedligeholdelse</b>	Standard til symptomatisk sygdom, avanceret stadie. R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin ligeværdige, men med forskellig toxicitetsprofil.	Evidens IA/IB
<b>R-monoterapi</b>	Overvejes hvor lav toxicitet er afgørende.	Evidens IIB
<b>R-Leukeran</b>	Overvejes hos ældre svækkede.	Evidens IIIB
<b>Stråleterapi</b>	Standard til alle med lokaliseret st. I og II (naboregioner).	Evidens IIIB

### ALGORITME FOR RELAPSBEHANDLING AF FL

<b>"Watch &amp; Wait"</b>	Standard til asymptomatiske med lav tumorbyrde.	Evidens IIB (primærbehandling)
<b>R-kemo</b>	Standard til behandlingskrævende sygdom med regimer svarende til primærbehandling.	Evidens IA (primærbehandling)
<b>R-vedligeholdelse</b>	Standard efter 1. linje terapi <u>uden</u> R-vedligeholdelse. Fravælges ved kort respons på tidligere R-vedligeholdelse	Evidens IB
<b>R-monoterapi</b>	Overvejes hvor lav toxicitet er afgørende.	Evidens IIIB
<b>Bortezomib i kombination med R-kemo</b>	Overvejes hvor der er givet flere tidligere behandlinger med R-kemo. Obs. neurotoxicitet.	Evidens IIIB
<b>Radioimmunterapi</b>	Overvejes i udvalgte tilfælde hvor lav toxicitet er afgørende og RIT er tilgængelig lokalt. Fravælges ved stor tumorbyrde, stor splenomegali eller markant marvinvolvering.	Evidens IIIB
<b>Stråleterapi</b>	Standard til lokaliseret relaps. Overvejes som pallierende lavdosis stråleterapi (2 Gy x 2) til lokal nodal sygdomskontrol	Evidens IVB
<b>HDT + ASCT</b>	Standard ved relaps med transformation. Overvejes ved relaps hos yngre med klinisk aggressiv sygdom, høj FLIPI og/eller kort respons på relapsbehandling med R-kemo	Evidens IIIB
<b>Allotransplantation</b>	Overvejes til udvalgte yngre med relaps efter flere tidligere behandlinger med R-kemo og især efter HDT	Evidens IIIB