

Suomen lymfoomaryhmä

Työryhmä: Annikki Aromaa-Häyhä, Susanna Mannisto, Micaela Hernberg

Folikulaarisen lymfooman hoitosuositus

## Sisällys

<b>1. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITTEERIT .....</b>	<b>2</b>
<b>2. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET .....</b>	<b>3</b>
<b>3. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENNUSTETEKIJÄT.....</b>	<b>4</b>
<b>4. HOITO.....</b>	<b>4</b>
<b>Levinneisyysasteet I-II (10–15 %).....</b>	<b>4</b>
<b>Levinneisyysasteet III-IV .....</b>	<b>5</b>
A. Oireeton tauti, ei aktiivihoidon indikaatioita .....	5
B. Aktiivihoidon indikaatio.....	5
3. Palliativinen hoito .....	5
<b>Uusiutuneen taudin hoito.....</b>	<b>6</b>
<b>5. INTENSIIVIHOIDON AIHEET FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN HOIDOSSA.....</b>	<b>7</b>
<b>6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI .....</b>	<b>7</b>
<b>7. SEURANTA .....</b>	<b>7</b>
<b>8. TRANSFORMOITUNEEN TAUDIN HOITO.....</b>	<b>7</b>
<b>REFERENSSIT .....</b>	<b>9</b>

## 1. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITTEERIT

Tutkittavaksi tarvitaan kokonainen imusolmuke tuorenäytteeksi. Morfologian lisäksi tarvitaan immunohistokemiallinen tutkimus.

Uudessa WHO 5 - luokituksessa (1) aiemmasta WHO 4 (rev) – luokituksen mukaisesta jaosta matalan asteen ja asteen 3 follikulaariseen lymfoomaan on luovuttu. Uuden luokituksen mukainen jako:

- klassinen follikulaarinen lymfooma (cFL)
  - o aiemman luokituksen mukaiset asteet 1-3A
- follikulaarinen suurisoluinen lymfooma (FLBL)
  - o aiemman luokituksen mukainen aste 3B
- follicular lymphoma with uncommon features (uFL)
  - o uusi alatyyppe
- blastoidi ja suurisentrosyyttinen variantti

Lisäksi omina ryhminään

- In situ follikulaarinen neoplasia
- Duodenaalinen follikulaarinen lymfooma
- Pediatric type – follikulaarinen lymfooma

ICC (International Consensus Classification) - luokituksessa entinen jako asteisiin 1-2, 3A ja 3B on säilytetty(2).

80 %:ssa tapauksista todetaan t(14;18) => bcl2-geeni yliekspressoituu.

Immunohistokemialliset löydökset indolenteissa lymfoomissa (Follikulaarisessa lymfoomassa CD20+):

Lymfoomatyyppi	CD5	CD10	CD23	Bcl-6	CyclinD1	CD43
Lymfosyyttinen lymfooma	+	-	+	-	-	+
Manttelisolulyymfooma	+	-	-	-	+	+
Follikulaarinen lymfooma	-	+	+	+	-	-
Marginaalivyöhykkeen lymfooma, nodaalinen ja ektranodaalinen	-	-	-	-	-	+
Pernan marginaalivyöhykkeen lymfooma	-	-	-	-	-	-
Lymfoplasmasyttinen lymfooma	-	-	-	-	-	+

---

Relapsissa rituksimabi hoidetuilla CD20 negatiivisuus ei poissulje, että kyseessä on FL, varmistamiseksi tarvitaan muita B- solumarakkereita CD79a tai PAX5 positiivinen

## 2. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET

Verikokeena tarkistetaan verenkuvaa valkosoluerittelyllä, maksa- ja munuaisarvot, elektrolyyttitasot ml. kalsium, La, CRP, LD, beeta-2-mikroglobuliini ( $\beta$ 2M), sekä vasta-aineet immuunikato- sekä hepatiitti B- ja C-viruksille.

Levinneisyystutkimuksena tehdään vartalon ja kaulan TT. Levinneisyysasteen I - II potilaille tehdään lisätutkimuksena FDG - PET levinneisyyden varmistamiseksi. FDG – PET-tutkimusta suositellaan myös levinneisyysasteen III - IV taudissa tarkentamaan levinneisyyden määrittämistä ja biopsian kohdentamiseksi korkean SUV:n muutoksista, kun epäillään taudin transformoitumista.

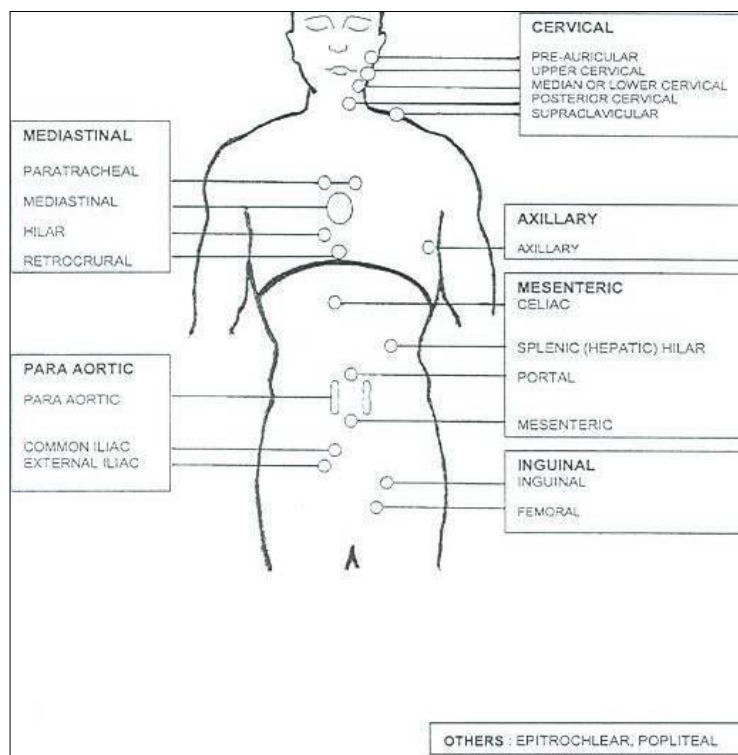
Folikulaarisessa lymfoomassa FDG-PET ei korvaa luuydinbiopsiaa. Levinneisyysasteen I-II taudissa luuydinbiopsia otetaan levinneisyysasteen varmistamiseksi. Levinneisyysasteen III-IV taudissa luuydinbiopsia ei ohjaa hoidon valintaa diagnoosivaiheessa tai vaste-arviossa (Rutherford SC et al JCO 2023 (3)) monoklonaalisten vasta-aineiden tehotessa luuydintautiin hyvin. Levinneessä taudissa ei suositella rutiininomaista luuydinbiopsiaa diagnostiikkaan tai vastearviointiin.

### Ann Arbor

Aste I	Lymfooma yhdellä imusolmukealueella tai yhdessä lymfaattisessa elimessä
Aste II	Lymfooma kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa
Aste III	Lymfooma imusolmukkeissa molemmilla puolilla palleaa
Aste IV	Lymfooma disseminoituneena yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa
E	Yksittäinen ekstralymfaattisen elimen infiltraatio
B-oireet	Selittämätön lämpöily $>38^{\circ}\text{C}$ , merkittävä yöhikoilu, $>10\%$ painonlasku 6 kk:ssa Bulky

### Imusolmukealueet

Toispuoleinen imusolmukeaffisio = 1 alue, molemmin puolinen imusolmukeaffisio = 2 aluetta



### - 3. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENNUSTETEKIJÄT

#### FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index):

- Ikä  $\geq 60$  v
- Ann Arbor > II Hb < 120
- LD koholla
- Affisoituneita imusolmukealueita > 4

Riskiryhmä	Pisteet	5-v. OS	10-v.OS
MATALA ( 36% )	0-1	90,6 %	70,7 %
KESKIKORKEA ( 37% )	2	77,6 %	50,9 %
KORKEA ( 27% )	$\geq 3$	52,5 %	35,5 %

FLIPI-luokitus(4) on edelleen yleisimmin käytetty riskiluokitus, mutta sen rinnalle on tullut useita uusia luokituksia parantamaan erityisesti korkean uusiutumisriskin potilaiden tunnistamista jo diagnoosivaiheessa (FLIPI2(5), M7-FLIPI(6), FLEX(7), PRIMA-PI(8)). Uudet riskiluokitukset on validoitu immunokemoterapiahoidetuilla potilailla, PRIMA-PI:sta on näyttöä myös ensilinjassa immunoterapiahoidetuilla potilailla (9)

Taudin uusiutuminen 24 kuukauden sisään ensilinjän hoidon aloituksesta (POD24) on huonon ennusteen tekijä (5-v OS 50 %). Riskiluokitukset eivät pysty ennustamaan POD24:aa luotettavasti. POD24 tunnistettuja riskitekijöitä ovat mies -sukupuoli, FLIPI 3-5,  $\beta 2M \geq 3g/l$  ja ECOG  $\geq 2$ (10).

### 4. HOITO

Hoitosuositus koskee klassista tautimuotoa, follikulaarinen suursioluinen lymfooma hoidetaan diffuusin suurisoluisen lymfooman (DLBCL) tapaan.

Hoidon suunnittelussa huomioitava:

- Potilaan yleistila, ikä ja muut sairaudet
- Levinneisyys (Ann Arbor):
  - o Affisoituneiden imusolmukkeiden koko ja lukumäärä
  - o Imusolmukkeiden mitat kirjataan sairauskertomukseen, suuontelon ja nielun inspektio (tarv KNK-lääkärin konsultaatio)
- GELF-kriteerit eli aktiivihoidon indikaatiot(11)
  - o Bulkki > 7 cm tai adenopatia kolmella eri imusolmukealueella, kukin > 3 cm
  - o Oireinen splenomegalia
  - o Elinkompressio, pleura- tai peritoneaalieffuusio
  - o Kohonnut LDH tai  $\beta 2M$
  - o Leukeeminen tauti: lymfosyytit > 5 ( $10e9/l$ )
  - o Neut < 1, tromb < 100
  - o B-oireet

#### Levinneisyysasteet I-II (10–15 %)

Hoitosuosituksena on taudin affisioimien alueiden sädehoito (ISRT) 3 cm marginaalein kuratiivistavoitteisella annoksella 24 Gy (1,6–2,0 Gy päiväannoksin). Jos tautitaakka on suuri tai ei sovellu hoidettavaksi ISRT-tekniikalla, hoidetaan tauti st III-IV mukaisesti. Systeemihoidon lisääminen voi lisätä hoidon vaikuttavuutta, mutta satunnaistettua tutkimusnäyttöä kirjallisuudessa ei ole ja yhdistelmähoitoon jälkeen on todettu lisääntyvästi sekundaarimaligniteetteja(12,13).

## Levinneisyysasteet III-IV

### A. Oireeton tauti, ei aktiivihoidon indikaatioita

Seuranta (14):

- Spontaani regressio mahdollinen (10–20 %:lla)
- Oireettomat potilaat, jos aktiivihoidon indikaatiota ei ole
- Välitön hoito antaa enemmän CR-vasteita, mutta ei lisää odotettavissa olevaa elinaikaa, eikä vähennä transformaatoriskiä.
- Huomioi: Kolmasosalla taudeista transformoitumistaipumus
- Hoito käynnistetään, kun tauti aktivoituu ja aiheuttaa oireita

### B. Aktiivihoidon indikaatio

#### 1. Immunoterapia

- lieväoireinen tauti ilman elinkompressiota, pleura- tai perikardiumaffiisiota tai merkittävää hematopoeesin häiriötä

Immunoterapiaksi suositellaan rituksimabi-hoitoa (R). R x 4 + R x 4: rituksimabi viikottain x4, jaksojen välissä 2 kk tauko ja vastearviona vartalon varjoainetehosteinen TT ennen toisen jakson aloitusta. Jos tauti ei vastearviokuvantamisen perusteella ole progredionut, annetaan toinen rituksimabijakso joko viikottain tai 2kk välein (15,16).

#### 2. Immunokemoterapia

- voimakkaat B-oireet
- bulky tauti > 7 cm tai adenopatia kolmella eri imusolmukealueella, kukin  $\geq 3$  cm
- kompressio-oire, pleura- tai peritoneaalieffuusio
- oireinen suurentunut perna
- luuydinaffiisio, joka aiheuttaa merkittävän hematopoeesin häiriön
- nopeasti progredioiva tauti

Ensilinjan R-kemoterapia suosituksena on R-bendamustiini (RB) x6, R-CHOP x6 tai R-CVP x6(17). Ennen hoidon aloitusta on fertiili-ikäisillä arvioitava infertiliteetin riski.

Ensilinjan hoidolle vasteen saaneille voidaan antaa 2 vuoden mittainen rituksimabi-ylläpitohoito (sykli 2 kk). Ylläpito pidentää tautivapaata aikaa R-CHOP-hoidon jälkeen, elinaikahyöty on osoitettu meta- analyysissä R-CHOP ja R-CVP- hoidon jälkeen(18,19).

RB- hoidon jälkeisestä ylläpito-hoidon hyödystä seurantaan verrattuna ei ole prospektiivista tutkimusnäyttöä. Retrospektiivisessä analyysissä osittaisen hoitovasteen saaneet hyötyivät ylläpito-hoidosta (vasteen kesto pidentyi)(20). RB-hoidon jälkeisessä ylläpito-hoidossa on huomioitava vakavien infektioiden riski (PCJ- ja herpesprofylaksia).

Rituksimabin ja lenalidomidin yhdistelmä (R2) on vaihtoehto ensilinjan immunokemoterapialle. Randomoidussa faasi III tutkimuksessa R2 vs. immunokemoterapiahoitotuilla ei todettu eroa OS- tai PFS- todennäköisyydessä kuuden vuoden seurannassa(21).

### 3. Palliatiivinen hoito

- tavoitteena oireisen taudin hallinta
- Single-rituksimabi
- Klorambusiili +/- steroidi
- Sätehoito affisoituneelle alueelle 2 x 2 Gy
- Muut toksisuudeltaan kohtuulliset hoidot

## Uusiutuneen taudin hoito

Vähäistä ja oireetonta taudin uusiutumaa voidaan seurata, aktiivisen hoidon indikaatiot kuten ensilinjassa.

Huonon ennusteen merkkejä relapsissa ovat remission kesto < 2 v (POD24) ja huono yleiskunto.

Jos relapsi todetaan < 2 v induktiohoidon loppumisesta harkitaan soveltuville, hoitovasteen saaneille potilaille täydentävää intensiivihoidoa.

Jos tauti uusii rituksimabia sisältävän hoidon aikana tai 6kk sisällä hoidon päättymisestä pidetään tautia rituksimabille resistenttinä. Randomoidun faasi III - tutkimuksen perusteella rituksimabille refraktaarissa/resistentissä tilanteessa voidaan antaa obinututsumabi-bendamustiini x6 + obinututsumabi ylläpito 2kk välein 2 v ajan jos potilasta ei ole kahteen vuoteen ennen taudin uusiutumista hoidettu bendamustiinilla(22).

Myöhemmin uusiutuneessa follikulaarisessa lymfoomassa saadaan monilla solunsalpaajahoidoilla hyviä vasteita. Tavoitteena on taudin hallinta mahdollisimman vähin haitoin. Useita hoitovaihtoehtoja voidaan käyttää (bendamustiini, klorambusiili, COP, CHOP).

Hyvässä hoitovasteessa voidaan tautivapaata aikaa pidentää antamalla ylläpitohoitona rituksimabia 2 vuoden ajan(23,24).

Lenalidomidin lisääminen rituksimabiin pidentää kokonaisuudessaan ennustetta (83.2% vs 77.3%) pelkkään rituksimabiin verrattuna(25). Yhdistelmähoitoon liittyy enemmän toksisuutta (infektioita, neutropeniaa). R2- hoitoa suositellaan rituksimabin sijaan uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitoon soveltuvilla potilailla. Lenalidomidilla ei kuitenkaan ole korvattavuutta follikulaarisen lymfooman hoitoon.

Rituksimabi yksittäisaineena on edelleen vaihtoehto uusiutuneessa taudissa, jos tarvetta immunokemoterapialle ei ole tai R2 ei sovellu käytettäväksi.

Mosunetutsumabia (CD20/CD3 – vasta-aine)(GO29781) suositellaan monoterapiana uusiutuneen tai refraktorisen follikulaarisen lymfooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa\*. Yksihaaraisessa tutkimuksessa saavutettiin hoitovaste 80 %:lla potilaista ja täydellisiä hoitovasteita 60%:lla(26).

Idelalisibillä (PI3K-inhibiittori) on indikaatio kahdelle aiemmalle hoitolinjalle resistentin taudin hoitoon(27). Valmiste on peruskorvattava indikaationmukaisessa hoidossa. Idelalisibia ja mosunetutsumabia ei ole verrattu prospektiivisessä tutkimuksessa keskenään, mutta yksihaaraisissa tutkimuksissa mosunetutsumabilla saavutettiin enemmän ja pidempiä hoitovasteita.

CART-soluhoidoa (aksikabtageenisiloleuseeli ja tisagenlekleuseeli) suositellaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman hoitoon kolmen tai useamman systeemistä hoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen(28,29). CART- hoitoehdokkaat käsitellään kansallisessa CART-kokouksessa.

Radioimmunoterapiaa voidaan käyttää uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitoon, mutta hoitokäytäntö ei ole vielä vakiintunut. Radioimmunoterapiaa suunniteltaessa on huomioitava mahdollinen myöhempi kantasolumobilisaation tarve koska kantasolujen mobilisaatio saattaa huonontua tai epäonnistua radioimmunoterapian jälkeen(30).

Palliativisena hoitona voidaan käyttää lyhyttä sädehoitoa 2 x 2 Gy(31).

\* odottaa PALKOn päätöstä käyttöönotosta)

## **5. INTENSIIVIHOIDON AIHEET FOLLIKULAARISEN LYMFoomAN HOIDOSSA**

Intensiivihoido (HDCT) BEAC/BEAM kantasolusiirtotuella (ASCT) harkitaan jos:

- Varhainen relapsi alle 2 v ensilinjan hoidon alusta (POD24) (32)
- Myöhemmissä linjoissa, jos tautivapaa-aika on ollut lyhyt (2-3v)
- Transformoitunut tautimuoto aiemman immunokemoterapian jälkeen
- Huomioi: biologinen ikä, muut sairaudet, psykofyysinen kunto

Intensiivihoido pidentää tautivapaa-aikaa. Ensilinjan hoidossa on huomioitava mahdollinen myöhempi kantasolumobilisaation tarve(33,34).

Allogeenista kantasolusiirtoa voidaan harkita nuorella potilaalla, kun sopiva luovuttaja on olemassa esimerkiksi, kun todetaan CART- soluhoidon jälkeen relapsi.

## **6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI**

Kliininen vaste, oireet, verenkuvan korjaantuminen (riittävä vastearvio, kun palliatiivinen hoitotavoite).

LD arvon seuraamisella ei ole merkitystä.

Radiologisen vasteen seuranta TT tutkimuksella: hoitovaste on täydellinen, jos imusolmuke on < 1,5 cm. Jos affisoitunut imusolmuke ollut 1.1-1.5 cm, CR < 1 cm (35).

## **7. SEURANTA**

Rutiinikuvauksesta tai laboratorionäytteistä osoitettu hyöty kiistanalainen.

Aktiivisesti hoidettavat potilaat: TT 6 kk kuluttua hoidon päättymisestä, seurantakäynnit 6-12 kk välein. Kokonaisseuranta-aika vähintään 5 vuotta.

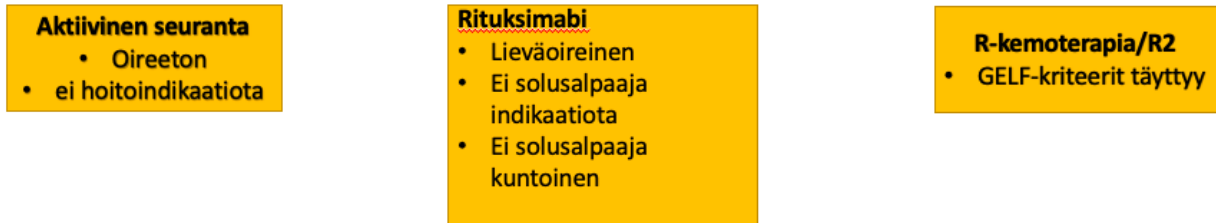
Palliatiivisessa hoidossa seuranta oireiden mukaisesti.

## **8. TRANSFORMOITUNEEN TAUDIN HOITO**

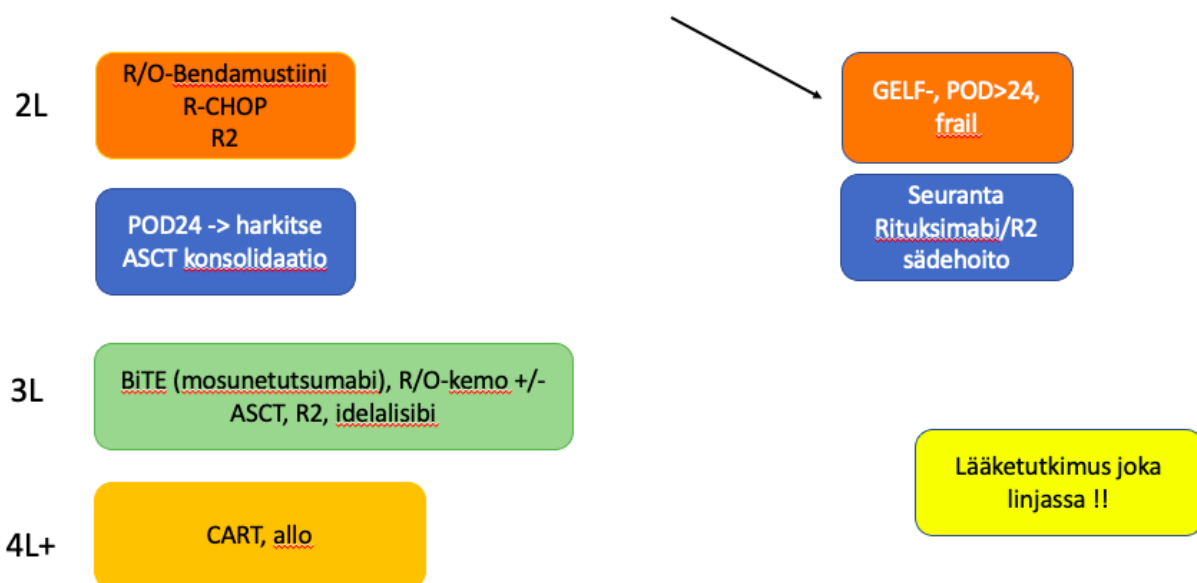
- Primaaristi transformoitunut FL
  - Hoidetaan kuten DLBCL 1. linjassa, ylläpito-rituksimabi R-CHOP-hoidon jälkeen
- Aiemman seurannan tai immunoterapian jälkeen transformoitunut FL
  - Hoidetaan kuten DLBCL 1. linjassa, ylläpito-rituksimabi R-CHOP-hoidon jälkeen
- Aiemman solusalpaajahoidon jälkeen transformoitunut FL
  - Immunokemoterapia + HDCT + ASCT +/- sädehoito 36–40 Gy/2Gy

Sekä primaaristi että myöhemmässä vaiheessa transformoituneessa lymfoomassa voidaan harkita allogeenista kantasolusiirtoa nuorella potilaalla, kun sopiva luovuttaja on olemassa esimerkiksi, kun todetaan CART- soluhoidon jälkeinen relapsi.

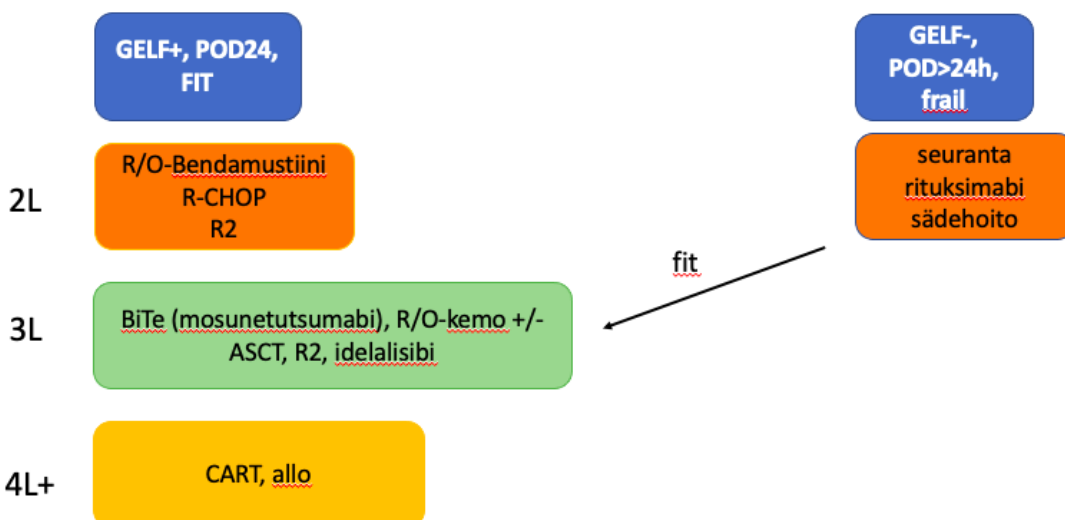
# Ensilinjan hoitosuositus



## R/R FL: immunokemoterapian jälkeen



## R/R FL: rituksimabin jälkeen





## REFERENSSIT

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, ym. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. heinäkuuta 2022;36(7):1720–48.
2. Rutherford SC, Yin J, Pederson L, Perez Burbano G, LaPlant B, Shadman M, ym. Relevance of Bone Marrow Biopsies for Response Assessment in US National Cancer Institute National Clinical Trials Network Follicular Lymphoma Clinical Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. tammikuuta 2023;41(2):336–42.
3. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, ym. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258–65.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, ym. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258–65.
5. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, ym. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(27):4555–62.
6. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, ym. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1111–1122.
7. Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hiddemann W, Marcus R, ym. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol*. joulukuuta 2020;95(12):1503–10.
8. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucort-Boulch D, Estell JA, ym. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 5. heinäkuuta 2018;132(1):49–58.
9. Kimby E, Lockmer S, Holte H, Hagberg H, Wahlin BE, Brown P, ym. The simplified follicular lymphoma PRIMA-prognostic index is useful in patients with first-line chemo-free rituximab-based therapy. *Br J Haematol*. joulukuuta 2020;191(5):738–47.
10. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, ym. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 17. maaliskuuta 2022;139(11):1684–93.
11. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, ym. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. maaliskuuta 1997;15(3):1110–7.
12. Guckenberger M, Alexandrow N, Flentje M. Radiotherapy alone for stage I-III low grade follicular lymphoma: long-term outcome and comparison of extended field and total nodal irradiation. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2012;7(Journal Article):103–103.
13. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Manning JT, Hagemester FB, Romaguera J, ym. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(11):2115–22.
14. Michallet AS, Lebras LL, Bauwens DD, Bouafia-Sauvy FF, Berger FF, Tychyj-Pinel CC, ym. Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? *J Hematol Oncol*. 2013;6(Journal Article):45–45.
15. Kimby E, Ostenstad B, Brown P, Hagberg H, Erlanson M, Holte H, ym. Two courses

of four weekly infusions of rituximab with or without interferon-alpha2a: final results from a randomized phase III study in symptomatic indolent B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2598–607.

16. Kimby E. Rituximab (R) in Combination with Interferon-a2a (IFN) Versus Single R in Patients with Follicular or Other CD20+ Low-Grade (indolent) Lymphoma. Final Results From a Randomized Phase III Study From the Nordic Lymphoma Group. 2012;ASH Annual Meeting Abstracts 120(21)(Abstract):794.

17. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, ym. 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 Lond Engl*. 2013;381(9873):1203-10\.

18. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, ym. 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(9759):42–51.

19. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, ym. 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\.

20. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, ym. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol*. helmikuuta ;184(4):524–35.

21. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, ym. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(10):934–47.

22. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, ym. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with\ rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised,\ controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial.\. *The Lancet Oncology*\. 2016;17(8):1081-1093\.

23. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, ym. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of\ response duration after salvage therapy with a combination of rituximab,\ fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with\ recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a\ prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).\. *Blood*\. 2006;108(13):4003-8\.

24. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, ym. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(17):2853-8\.

25. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, ym. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(14):1188–99.

26. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, ym. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. elokuuta 2022;23(8):1055–65.

27. Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, ym. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and\ alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2\ study.\. *Haematologica*\.

2017;102(4):e156-e159\.

28. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, ym. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91–103.
29. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, ym. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325–32.
30. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZ, Salles G, ym. 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-LineIndolent trial.\. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(16):1977-83\.
31. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, ym. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field\ radiotherapy in indolent lymphomas.\. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(13):2474-80\.
32. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, ym. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* kesäkuuta 2018;24(6):1163–71.
33. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review \ and meta-analysis.\. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(1):18-28\.
34. 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.\. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1(Journal Article):CD007678\.
35. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, ym. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. syyskuuta 2014;32(27):3059–68.