

Suomen lymfoomaryhmä

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

Follikulaarisen lymfooman hoitosuositus

1. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITEERIT	2
2. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET	3
3. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENNUSTETEKIJÄT.....	4
4. ENSILINJAN HOITO.....	4
Levinneisyysasteet I-II (10–15 %)	4
Levinneisyysasteet III-IV	5
A. Oireeton tauti, ei aktiivihoidon indikaatioita.....	5
B. Aktiivihoidon indikaatio.....	5
C. Palliativinen hoito	6
5. UUSIUTUNEEN TAUDIN HOITO	7
6. INTENSIIVIHOIDON AIHEET FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN HOIDOSSA	8
7. HOITOVASTEEN ARVIOINTI.....	9
8. SEURANTA	9
9. TRANSFORMOITUNEEN TAUDIN HOITO.....	9
10. PRIMAARI IHON FOLLIKULAARINEN LYMFOOMA.....	12
REFERENSSIT:.....	13

1. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITTEERIT

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

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)
 - aiemman luokituksen mukaiset asteet 1-3A
- follikulaarinen suurisoluihin lymfooma (FLBL)
 - aiemman luokituksen mukainen aste 3B
- follicular lymphoma with uncommon features (uFL)
 - 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 ekstranodaalinen	-	-	-	-	-	+
Pernan marginaalivyöhykkeen lymfooma	-	-	-	-	-	-
Lymfoplasmasyttinen lymfooma	-	-	-	-	-	+

Relapsissa rituksimabi hoidetuilla CD20 negatiivisuus ei poissulje follikulaarista lymfoomaa, diagnoosin 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.

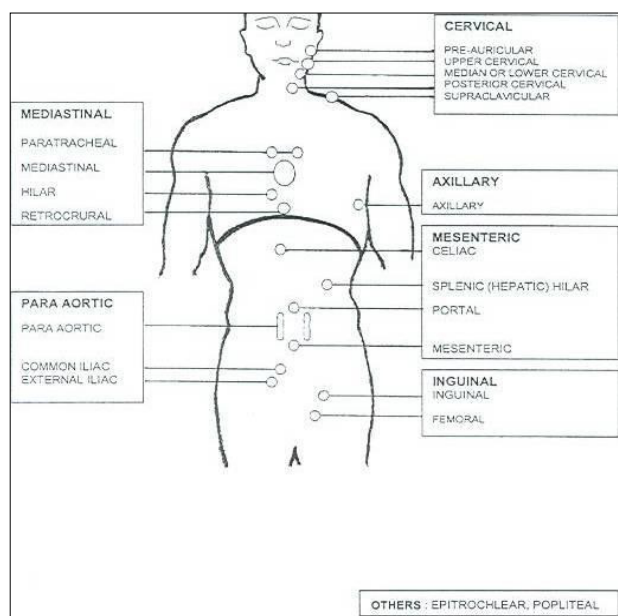
Levinneyssyystutkimuksena tehdään vartalon ja kaulan TT. Levinneyssyysasteen I - II potilaille tehdään lisätutkimuksena FDG - PET levinneyssyysden varmistamiseksi. FDG – PET-tutkimusta suositellaan myös levinneyssyysasteen III - IV taudissa tarkentamaan levinneyssyysden määrittämistä ja biopsian kohdentamiseksi korkean SUV:n muutoksista, kun kliinisesti epäillä taudin transformoitumista. Ennen levinneyssyyssekvittelykuvantamistutkimuksia on fertiili-ikäisille naisille tehtävä raskaustesti.

Folikulaarisessa lymfoomassa FDG-PET ei korvaa luuydinbiopsiaa. Levinneyssyysasteen I-II taudissa luuydinbiopsia otetaan levinneyssyysasteen varmistamiseksi, jos suunnitellaan paikallista kuratiivista hoitoa. Levinneyssyysasteen III-IV taudissa luuydinbiopsia ei ohjaa hoidon valintaa diagnoosivaiheessa tai vaste-arviossa(3)monoklonaalisten vasta-aineiden tehotessa luuydintautiin hyvin. Levinneyssä taudissa ei suositella rutiininomaista luuydinbiopsiaa.

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 $>38C$, merkittävä yöhikoilu, $>10\%$ painonlasku 6 kk:ssa

Imusolmukealueet



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

3. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENNUSTETEKIJÄT

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index):

Ikä ≥ 60 v

Ann Arbor > II

Hb < 120

LD koholla

Affisoituneita imusolmukealueita > 4

FLIPI-luokitus(4) on edelleen yleisimmin käytetty riskiluokitus, mutta sen rinnalle on tullut useita uusia luokituksia parantamaan erityisesti korkean uusiutumisen riskin 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 ensilinjan 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 ≥ 2 (10).

4. ENSILINJAN HOITO

Hoitosuositus koskee klassista tautimuotoa, follikulaarinen suursoluinen 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
 - o suuontelon ja nielun inspektio (tarv KNK-lääkärin konsultaatio)
- GELF-kriteerit eli aktiivihoidon indikaatiot(11)
 - o Bulkki > 7 cm tai ainakin kolmella eri imusolmukealueella, > 3 cm lymphadenopatia
 - 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 päiväännöksiin). 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 yhdistelmähoiton 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 oireista 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).

Pelkkään rituksimabiin verrattuna rituksimabin ja lenalidomidin yhdistelmä (R2) 6kk ajan pidentää tautivapaata elossaoloaikaa, mutta ei kokonaiseslosaoloaikaa(17). Yhdistelmähoitoon liittyy enemmän haittavaikutuksia (neutropenia, infektiot, sekundaari maligniteetit). Yhdistelmähoitoa voidaan käyttää ensilinjan hoitona pelkän rituksimabin sijaan hoitoon soveltuvilla potilailla, kun hoidon tavoitteena on oireettomuuden lisäksi mahdollisimman pitkä tautivapaa aika. Lenalidomidilla ei ole korvattavuutta follikulaarisen lymfooman hoidossa.

2. Immunokemoterapia

- voimakkaat B-oireet
- bulky tauti > 7 cm tai adenopatia kolmella eri imusolmukealueella, kukin ≥ 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(18). Ennen hoidon aloitusta on fertiili-ikäisillä arvioitava infertilititeetin 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(19,20).

RB- hoidon jälkeisestä ylläpito-hoidon hyödystä seurantaan verrattuna ei ole prospektiivista tutkimusnäyttöä. Retrospektiivisessä analyysissä osittaisen hoitovasteen saaneet hyötyivät ylläpito-hoidosta (vasteen kesto pidentyi)(21). 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. immunokemoterapiahoidetuilla ei todettu eroa OS:ssa tai PFS:ssa kuuden vuoden seurannassa(22).

C. Palliatiivinen hoito

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

5. UUSIUTUNEEN TAUDIN HOITO

Relapsi pyritään varmentamaan histologisesti transformaation poissulkemiseksi.

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

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

Jos tautivapaa-aika immunokemoterapian jälkeen on lyhyt (alle 2-3v) 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 vuoden ajan, jos potilasta ei ole kahteen vuoteen ennen taudin uusiutumista hoidettu bendamustiinilla(23).

Myöhemmin uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitoon on käytettävissä useita hoitovaihtoehtoja, joilla voidaan saavuttaa hyviä vasteita. Tavoitteena on taudin hallinta mahdollisimman vähin haitoin.

Lenalidomidin lisääminen rituksimabiin (R2) pidentää kokonaiselossaolon ennustetta (83.2% vs 77.3%) pelkkään rituksimabiin verrattuna(24). Yhdistelmähoitoon liittyy enemmän toksisuutta (infektioita, neutropeniaa). R2- hoitoa suositellaan rituksimabin sijaan uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitoon soveltuvilla potilailla.

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

Jos uusiutunutta tautia hoidetaan immunokemoterapialla valitaan solusalpaaja, jota ei ole aiemmin käytetty (bendamustiini, CHOP, COP, klorambusiili). Hyvässä hoitovasteessa voidaan tautivapaata aikaa pidentää antamalla ylläpitohoitona rituksimabia 2 vuoden ajan(25,26).

CART-soluhoido on käytettävissä uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman hoitoon hyväkuntoisille (ECOG 0-1) potilaille kahden tai useamman systeemistä CD20- vasta-ainetta ja alkyloivaa solusalpaajaa sisältäneen hoitolinjan jälkeen(27,28). CART- hoitoehdokkaat käsitellään kansallisessa CART-kokouksessa.

Bispesifisillä vasta-aineilla (CD20/CD3) mosunetutsumabilla ja epkoritamabilla on yksittäisaineena käyttöaihe uusiutuneen tai refraktorisen follikulaarisen lymfooman hoitoon potilailla, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa. Yksihaaraisessa faasi II- tutkimuksissa hoitovaste savutettiin n. 80 %:lla ja täydellinen hoitovaste n.60%:lla tutkituista(29,30). Bispesifiset vasta-aineet eivät kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan, mutta niitä voidaan harkita hyväkuntoisille (ECOG 0-1) potilaille, jotka eivät sovellu intensiivisempään hoitoon ja vaste immunologiselle sekä solusalpaajahoidolle arvioidaan huonoksi esim. POD24 -tilanteessa.

Idelalisibillä (PI3K-inhibiittori) on indikaatio kahdelle aiemmalle hoitolinjalle resistentin taudin hoitoon(31). Valmiste on peruskorvattava indikaationmukaisessa hoidossa. Idelalisibia ja t-soluihin kohdentuvia hoitoja ei ole verrattu prospektiivisessä tutkimuksessa keskenään. Yksihaaraisissa tutkimuksissa mosunetutsumabilla ja CART-soluhoidolla on saavutettu enemmän ja pidempiä hoitovasteita kuin idelalisibillä.

Radioimmunoterapiaa voidaan käyttää uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitoon, mutta hoitokäytäntö ei ole vakiintunut. Radioimmunoterapiaa suunniteltaessa on huomioitava mahdollinen myöhempi kantasolumobilisaation tarve, koska kantasolujen mobilisaatio saattaa huonontua tai epäonnistua radioimmunoterapian jälkeen(32).

Palliativisena hoitona voidaan käyttää lyhyttä sädehoitoa 2 x 2 Gy(33).

6. INTENSIIVIHOIDON AIHEET FOLLIKULAARISEN LYMFooman HOIDOSSA

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

- Varhainen relapsi alle 2 v ensilinjan immunokemoterapian alusta (POD24) (34)
- 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 kantasolubilisaation tarve(35,36).

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

7. HOITOVASTEEN ARVIOINTI

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

LD arvon seuraamisella ei ole merkitystä.

Radiologisen vaste arvioidaan Luganon kriteerien mukaisesti(37). Hoitovaste arvioidaan TT- tutkimuksella: hoitovaste on täydellinen, jos imusolmuke on < 1,5 cm. Jos affisoitunut imusolmuke on ollut diagnoosivaiheessa 1.1-1.5 cm, CR < 1 cm (37).

8. 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.

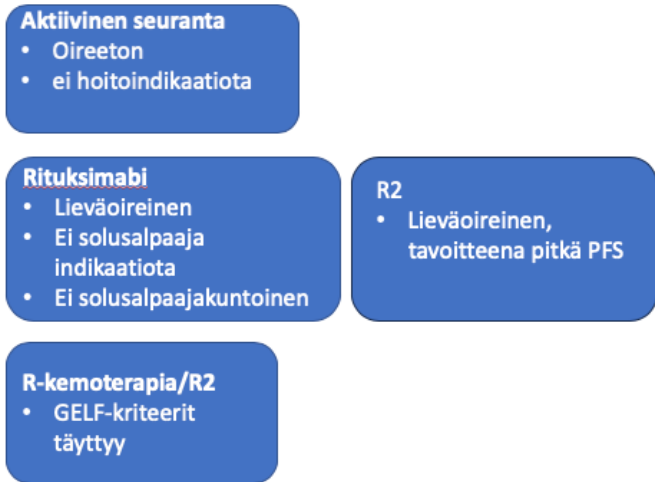
Palliatiivisessa hoidossa seuranta oireiden mukaisesti.

9. TRANSFORMOITUNEEN TAUDIN HOITO

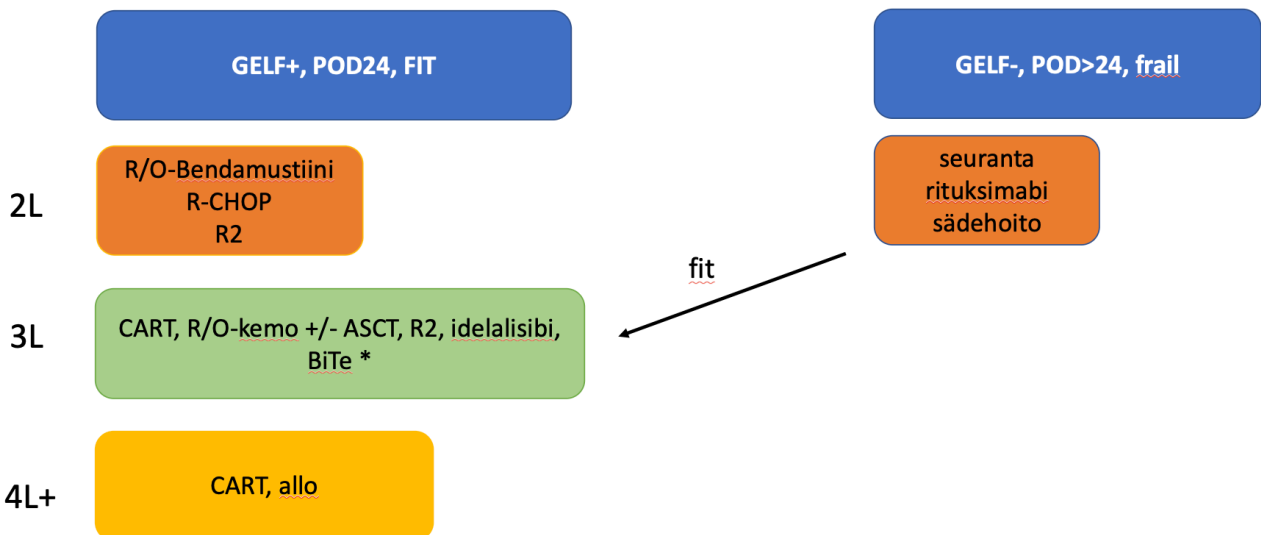
- A. Primaaristi transformoitunut FL
 - a. Hoidetaan kuten DLBCL 1. linjassa, ylläpito-rituksimabi R-CHOP-hoidon jälkeen
- B. Aiemman seurannan tai immunoterapian jälkeen transformoitunut FL
 - a. Hoidetaan kuten DLBCL 1. linjassa, ylläpito-rituksimabi R-CHOP-hoidon jälkeen
- C. Aiemman solusalpaajahoidon jälkeen transformoitunut FL
 - a. 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

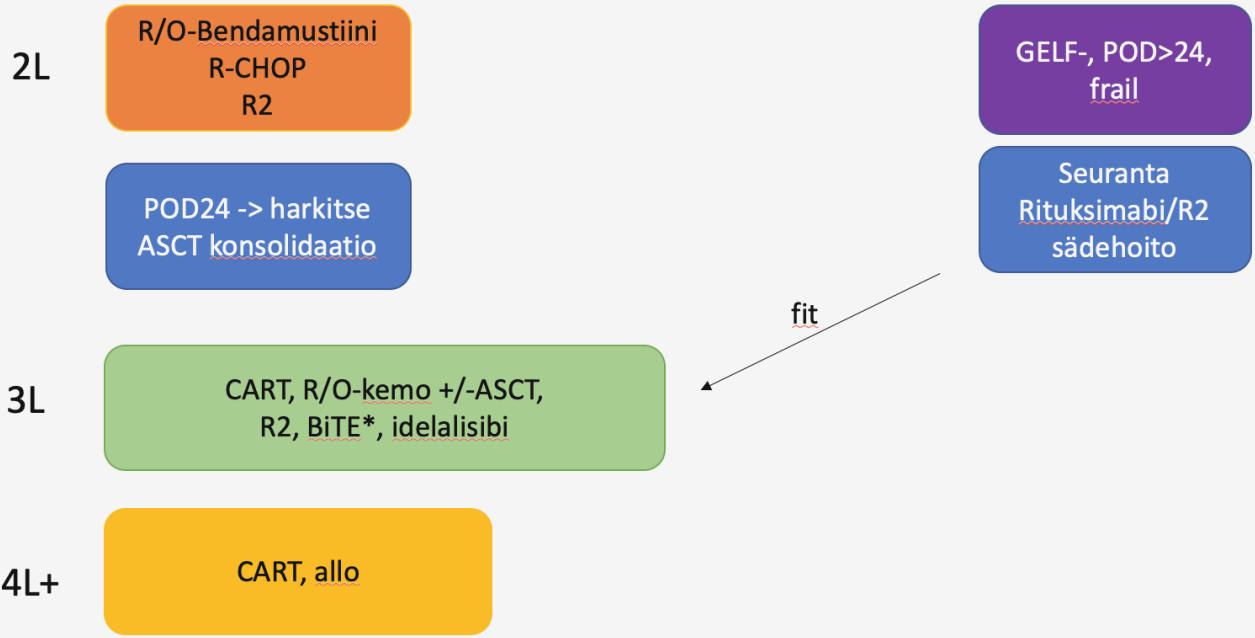


R/R FL: rituksimabin jälkeen



*ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan

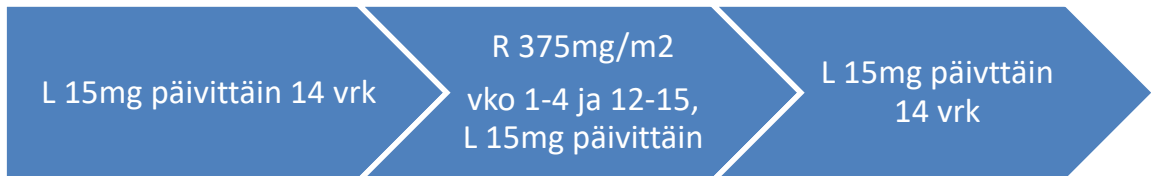
R/R FL: immunokemoterapian jälkeen



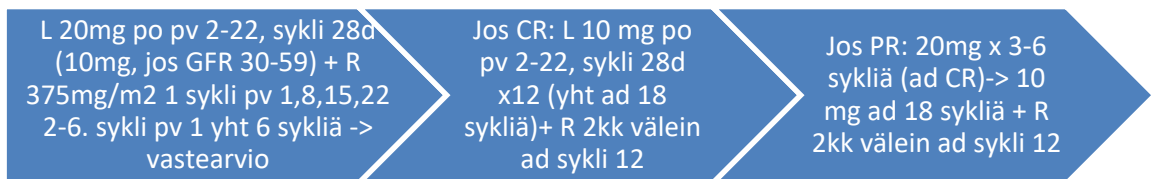
*Ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan

Lenalidomidin annostelu follikulaarisessa lymfoomassa

SAKK 35/10 1L, hoidon kesto 18 vko (17)



RELEVANCE 1L, hoidon kesto 18kk (22)



AUGMENT (2L ->), hoidon kesto 12 kk (24)



L = lenalidomidi, R= rituksimabi

10. PRIMAARI IHON FOLLIKULAARINEN LYMFOOMA

Primaari ihon follikulaarinen lymfooma (primary cutaneous follicle centre lymphoma PCFCL)(38) on iholle rajoittuva indolentisti käyttäytyvä B-solulymfooma, jossa tautispesifinen 5v OS on 95 %. Neoplastinen solukko koostuu sentrosyyteistä sekä sentroblasteista ja affisioi dermistä mutta ei epidermistä. Immunohistokemia ilmentää itukeskusmarkkereita: CD20, CD79a ja BCL-6. BCL-2 on usein negatiivinen eikä FL:n tyyppitranslokaatiota t(14;18) yleensä todeta. Levinneisyyselvittelyt tulee tehdä systeemisen taudin mukaisesti. Jos ihomuutosten lisäksi tautimuutoksia todetaan myös muualla, on kyseessä systeemisen follikulaarisen lymfooman ihoaffiisio ja tauti hoidetaan silloin edenneen FL:n hoitokäytäntöjen mukaisesti.

PCFCL esiintyy tyypillisesti paikallisena oireettomana pään, kaulan tai ylävartalon ihon paikallisena kyhmynä tai plakkina. PCFCL voi harvoin esiintyä myös multifokaalisina ihomuutoksina.

Paikallisen taudin hoidoksi suositellaan kuratiivistavoitteista kirurgista poistoa tai 24 Gy paikallista sädehoitoa. Laajempien tautimuutosten hoitoon suositellaan matala-annoksista sädehoitoa (4Gy) tai iv rituksimabia systemisen taudin tavoin annosteltuna. Laaja-alaisia muutoksia voi jäädä aktiivisesti seuraamaan ja hoitaa vain oireilevat/kasvavat muutokset paikallisella sädehoidolla. Palliatiivisena paikallishoitona voidaan käyttää kortisonivoiteita, myös intralesionaalista kortisonia ja rituksimabia on käytetty(39). PCFCL uusii pääsääntöisesti iholla. Jos tauti uusii muualla kuin iholla, hoidoksi suositellaan immunokemoterapiaa (R-CHOP)(39). PCFCL voi transformoitua diffuusiksi B-solulymfoomaksi, joten taudin uusiutuessa tai taudinkuvan muuttuessa tulee ottaa uusi biopsia.

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. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, ym. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 15. syyskuuta 2022;140(11):1229–53.
3. 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.
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. Kimby E, Schär S, Piroso MC, Vanazzi A, Mey UM, Rauch D, ym. Six-month rituximab-lenalidomide regimen in advanced untreated follicular lymphoma: SAKK 35/10 trial 10-year update. *Blood Adv*. 2025;9(7):1712–9.
18. 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.
19. 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.
20. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini 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.
21. 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*. 2014;164(4):524–35.
22. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, ym. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(28):3239–45.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, Epperla N, Ulrickson M, Bachy E, ym. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood.* 8. helmikuuta 2024;143(6):496–506.

28. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, ym. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood.* 25. huhtikuuta 2024;143(17):1713–25.

29. 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.

30. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg PJ, Gyan E, Sureda A, ym. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* elokuuta 2024;11(8):e593–605.

31. 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.

32. 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-Line Indolent trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(16):1977-83.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. Fava P, Rocuzzo G, Alberti-Violetti S, Grandi V, Pileri A, Pimpinelli N, ym. Cutaneous B-cell lymphomas: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Presse Médicale* 1983. 2022;51(1):104109–104109.

39. Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, Franco R, Argenziano G. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Front Oncol.* 2020;10:651–651.

