

Folikulaarisen lymfooman hoitosuositus

1. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITTEERIT.....	2
2. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSSTUTKIMUKSET	3
3. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENNUSTETEKIJÄT.....	4
4. HOITO.....	4
Levinneisyysasteet I-II.....	5
Levinneisyysasteet III-IV	5
Palliativinen hoito.....	6
Uusiutuneen taudin hoito.....	6
5. INTENSIIVIHOIDON AIHEET FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN HOIDOSSA	7
6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI	7
7. SEURANTA HOIDON JÄLKEEN	8
8. TRANSFORMOITUNEEN TAUDIN HOITO	8
HOITOSUOSITUSALGORITMIT	9
REFERENSSIT.....	11

1. FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITERIT

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

Uudessa WHO 5 -luokituksessa (1) aiemmasta WHO 4 – 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 suurisoluihin B-solulymfooma (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 B-solulymfoomissa (CD20+):

Lymfoomatyyppi	CD5	CD10	CD23	Bcl-6	CyclinD1	CD43
Lymfosyyttinen lymfooma	+	-	+	-	-	+
Manttelisolulymfooma	+	-	-	-	+	+
Follikulaarinen lymfooma	-	+	+	+	-	-
Marginaalivyöhykkeen lymfooma, nodaalinen ja ekstranodaalinen	-	-	-	-	-	+
Pernan marginaalivyöhykkeen lymfooma	-	-	-	-	-	-
Lymfoplasmasyyttinen lymfooma	-	-	-	-	-	+

Relapsissa rituksimabihoidetuilla CD20-negatiivisuus ei poissulje follikulaarista lymfoomaa, mutta diagnoosin varmistamiseksi tarvitaan muita B-solumarakkereita (CD79a, PAX5)

2. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET

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

Levinneyssytutkimuksena tehdään vartalon ja kaulan TT. Levinneyssysteemien I-II potilaille tehdään lisätutkimuksena FDG-PET levinneyssyden varmistamiseksi. FDG-PET-tutkimusta suositellaan myös levinneyssysteemien III-IV taudissa tarkentamaan levinneyssyden määrittämistä ja biopsian kohdentamiseksi korkean SUV:n muutoksista, kun epäillään taudin transformoitumista.

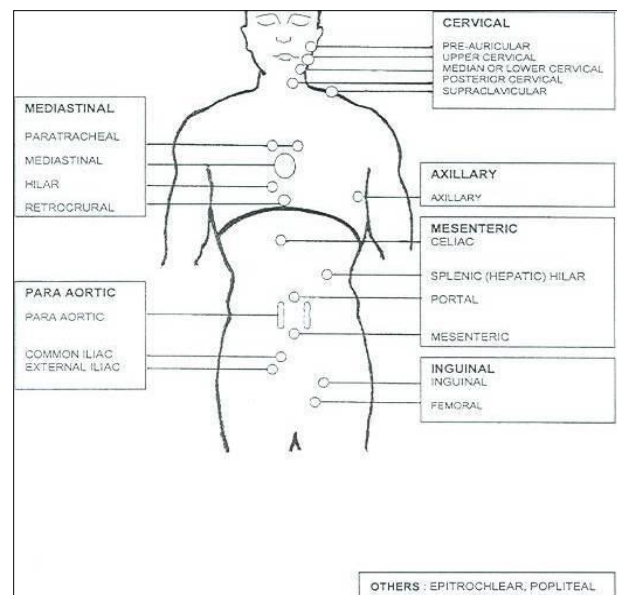
Folikulaarisessa lymfoomassa FDG-PET ei korvaa luuydinbiopsiaa. Levinneyssysteemien I-II taudissa luuydinbiopsia otetaan levinneyssysteemien varmistamiseksi. Levinneyssysteemien III-IV taudissa luuydinbiopsiaa tarvitaan riskiluokan määrittämiseen käytettäessä FLIPI-2 tai PRIMA-PI -luokituksia, mutta se ei ohjaa hoidon valintaa.

Levinneyssyys Ann Arborin mukaan

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 yhdessä tai useammassa ekstralymfaattisessa elimessä tai kudoksessa
E	Lymfooma vain yksittäisessä ekstralymfaattisessa elimessä tai suora kasvu imusolmukkeesta muuhun elimeen
B-oireet	Selittämätön lämpöily $>38^{\circ}\text{C}$, merkittävä yöhikoilu, $>10\%$ painonlasku / 6 kk
Bulkki	7cm tai kookkaampi massa

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
- Affisioituneita imusolmukealueita > 4

FLIPI-luokitus(3) on edelleen yleisimmin käytetty riskiluokitus, mutta sen rinnalle on tullut useita uusia luokituksia parantamaan erityisesti korkean uusiutumisriskin potilaiden tunnistamista jo diagnoosivaiheessa (FLIPI-2(4), M7-FLIPI(5), FLEX(6), PRIMA-PI(7)). Uudet riskiluokitukset on validoitu immunokemoterapiahoidetuilla potilailla, PRIMA-PI:sta on näyttöä myös ensilinjassa immunoterapiahoidetuilla potilailla(8).

Taudin uusiutuminen 24 kuukauden sisällä ensilinjan hoidon aloituksesta (POD24) on huonon ennusteen tekijä (5-v OS 50 %). Riskiluokitukset eivät pysty ennustamaan POD24:ää luotettavasti. POD24:n tunnistettuja riskitekijöitä ovat miessukupuoli, FLIPI 3-5, β 2M \geq 3g/l ja ECOG \geq 2(9).

4. HOITO

Hoitosuositus koskee klassista tautimuotoa, follikulaarinen suurisolulinen B-solulymfooma hoidetaan diffuusin suurisolulisen B-solulymfooman (DLBCL) tapaan.

Hoidon suunnittelussa huomioitava:

- Potilaan yleistila, ikä ja muut sairaudet
- Levinneisyys (Ann Arbor):
 - o Affisioituneiden imusolmukkeiden koko ja lukumäärä
 - o Imusolmukkeiden mitat kirjataan sairauskertomukseen, suuontelon ja nielun inspektio (tarv KNK-lääkärin konsultaatio)
- GELF-kriteerit eli aktiivihoidon indikaatiot(10)
 - o Bulkki > 7 cm tai lymphadenopatia kolmella eri imusolmukealueella, kullakin näistä imusolmukealueista vähintään yksi imusolmuke yli 3 cm
 - o Oireinen splenomegalia
 - o Elinkompressio, pleura- tai peritoneaalieffuusio
 - o Kohonnut LD tai β 2M
 - o Leukeeminen tauti: lymfosyytit > 5 ($10^9/l$)
 - o Neut < 1, tromb < 100

- B-oireet

Levinneisyysasteet I-II

Hoitosuosituksena on taudin affisioimien alueiden sädehoito (ISRT) 3 cm marginaalein kuratiivistavoitteisella annoksella 24 Gy (1,6–2,0 Gy kertafraktioin). Jos tautitaakka on suuri tai hoito ei muutoin onnistu ISRT-tekniikalla, hoidetaan tauti levinneisyysasteen III-IV mukaisesti. Systemihoidon lisääminen voi lisätä hoidon vaikuttavuutta, mutta satunnaistettua tutkimusnäyttöä kirjallisuudessa ei ole ja yhdistelmähoiton jälkeen on todettu lisääntyvästi sekundaarimaligniteetteja(11,12).

Levinneisyysasteet III-IV

A: Oireeton tauti, ei aktiivihoidon indikaatioita

Seuranta (13):

- Spontaani regressio mahdollinen (10–20 %:lla potilaista)
- Oireettomat potilaat, jos aktiivihoidon indikaatiota ei ole
- Välitön hoito antaa enemmän CR-vasteita, mutta ei lisää odotettavissa olevaa elinaikaa, eikä vähennä transformaatoriskiä
- Huomioi: transformaatioriski 2-3%/vuosi
- Hoito käynnistetään, kun tauti aktivoituu ja aiheuttaa oireita

B: Aktiivihoidon indikaatio

Immunoterapia

lieväoireinen tauti ilman elinkompressiota, pleura-, askites- tai perikardiumnesteilyä tai merkittävää luuydintoiminnan häiriötä

Immunoterapiaksi suositellaan rituksimabi-hoitoa (R). R x 4 + R x 4: rituksimabi viikoittain x 4, jaksojen välissä 2 kk tauko ja vastearviona vartalon varjoainetehosteinen TT ennen toisen jakson aloitusta. Jos tauti ei vastearviokuvantamisen perusteella ole progredioinut ja vähintään kliininen hoitovaste on saatu, annetaan toinen rituksimabi-jakso joko viikoittain tai 2kk välein (14,15).

Immunokemoterapia

- voimakkaat B-oireet
- bulkki > 7 cm tai affisioituneita imusolmukkeita kolmella eri imusolmukealueella, kullakin näistä imusolmukealueista vähintään yksi imusolmuke yli 3 cm
- kompressio-oire, pleura- tai peritoneaalineeste
- oireinen suurentunut perna
- luuydinaffisio, joka aiheuttaa merkittävän luuydintoiminnan häiriön
- nopeasti etenevä tauti

Ensilinjan R-kemoterapiasuosituksena on R-bendamustiini (RB) x 6, R-CHOP x 6 tai R-CVP x6(16). Ennen hoidon aloitusta on fertiili-ikäisillä arvioitava infertilitteen 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(17,18).

RB-hoidon jälkeisestä ylläpitohoidon hyödyistä seurantaan verrattuna ei ole prospektiivista tutkimusnäyttöä. Retrospektiivisessä analyysissä osittaisen hoitovasteen saaneet hyötyivät ylläpitohoidosta (vasteen kesto pidentyi)(19). 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 etenemisvapaassa tai kokonaiseliniässä kuuden vuoden seurannassa(20).

Palliativinen hoito

- tavoitteena oireisen taudin hallinta
- Single-rituksimabi
- Klorambusiili +/- steroidi
- Sädehoito (oireita aiheuttaville) 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. POD24 tilanteessa hoitoa suositellaan myös oireettomassa tilanteessa.

Jos relapsi todetaan < 2 v immunokemoterapian alusta harkitaan soveltuville, hoitovasteen saaneille potilaille täydentävää intensiivihoidoa.

Jos tauti uusii rituksimabia sisältävän hoidon aikana tai 6 kk sisällä hoidon päättymisestä, pidetään tautia rituksimabille refraktaarina/resistenttinä. Satunnaistetun faasi III - tutkimuksen perusteella rituksimabille refraktaarisissa/resistentissä taudissa voidaan käyttää obinututsumabi-bendamustiinia x 6 + obinututsumabi ylläpito 2kk välein 2 v ajan, jos potilasta ei ole kahteen vuoteen ennen taudin uusiutumista hoidettu bendamustiinilla(21).

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

Hyvässä hoitovasteessa voidaan tautivapaata aikaa pidentää antamalla ylläpitohoitona rituksimabia 2 vuoden ajan kuten ensilinjan hoidossa (22,23).

Lenalidomidin lisääminen rituksimabiin 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. Lenalidomidilla ei kuitenkaan ole korvattavuutta follikulaarisen lymfooman hoidossa.

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

Mosunetutumabia (CD20/CD3 – vasta-aine) suositellaan monoterapiana uusiutuneen tai refraktorisen follikulaarisen lymfooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemihoitoa*. Yksihaaraisessa tutkimuksessa saavutettiin hoitovaste 80 %:lla potilaista, näistä täydellisiä hoitovasteita oli 60 %(25).

* odottaa lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean päätöstä käyttöönotosta

Idelalisibillä (PI3K-inhibiittori) on indikaatio kahdelle aiemmalle hoitolinjalle resistentin taudin hoitoon(26). Lääke on peruskorvattava indikaationmukaisessa hoidossa. Idelalisibia ja mosunetutumabia ei ole verrattu prospektiivisessä tutkimuksessa keskenään, mutta yksihaaraisissa tutkimuksissa mosunetutumabilla saavutettiin enemmän ja pidempiä hoitovasteita.

CAR-T -soluhoitoa (aksikabtageenisiloleuseeli ja tisagenlekleuseeli) suositellaan uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman follikulaarisen lymfooman hoitoon kolmen tai useamman systeemihoitoa sisältäneen hoitolinjan jälkeen(27,28). CAR T -soluhoitoehdokkaat käsitellään kansallisessa CAR-T-hoitokokouksessa.

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(29).

Palliativisena hoitona voidaan käyttää lyhyttä sädehoitoa 2 x 2 Gy(30).

5. INTENSIIVIHOIDON AIHEET FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN HOIDOSSA

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

- Varhainen relapsi alle 2 v aiemman systeemihoiton päättymisestä sekä FLIPI ≥ 3
- Transformoitunut tautimuoto aiemman immunokemoterapian jälkeen
- Huomioi: biologinen ikä, muut sairaudet, psykofyysinen kunto

Intensiivihoido pidentää tautivapaa-aikaa (31,32).

Allogeenista kantasolusiirtoa voidaan harkita nuorella potilaalla esimerkiksi CAR-T -soluhoidon jälkeisessä uusiutumassa, kun sopiva luovuttaja on olemassa.

6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI

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

LD-arvon seuraamisella ei ole merkitystä.

Kuvantavastetta seurataan TT tutkimuksella: täydellinen hoitovaste, CR = imusolmukkeen

koko < 1 cm, tai imusolmukkeeseen koko < 1,5 cm, jos affisioitunut imusolmuke ollut hoidon alussa 1.1-1.5 cm (25).

Jos diagnoosivaiheessa on todettu luuydinaffisio, on syytä tarkistaa vaste myös luuytimessä.

7. SEURANTA HOIDON JÄLKEEN

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

A. Primaaristi transformoitunut FL

- Hoidetaan kuten DLBCL 1. linjassa, ylläpito-rituksimabi voidaan käyttää R-CHOP-hoidon jälkeen. Intensiivisemmän aggressiivisen B-solulymfooman hoitosuosituksen mukaisen immunokemoterapian jälkeen ylläpitohoitoa ei suositella näytön puutteen vuoksi.

B. Aiemman seurannan tai immunoterapian jälkeen transformoitunut FL

- Hoidetaan kuten DLBCL 1. linjassa, ylläpito-rituksimabi voidaan käyttää R-CHOP-hoidon jälkeen

C. Aiemman solusalpaajahoidon jälkeen transformoitunut FL

- Immunokemoterapia + HDCT + ASCT +/- sädehoito 36–40 Gy/2 Gy

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

HOITOSUOSITUSALGORITMIT

Ensilinjan hoitosuositus

Aktiivinen seuranta

- Oireeton
- ei hoitoindikaatiota

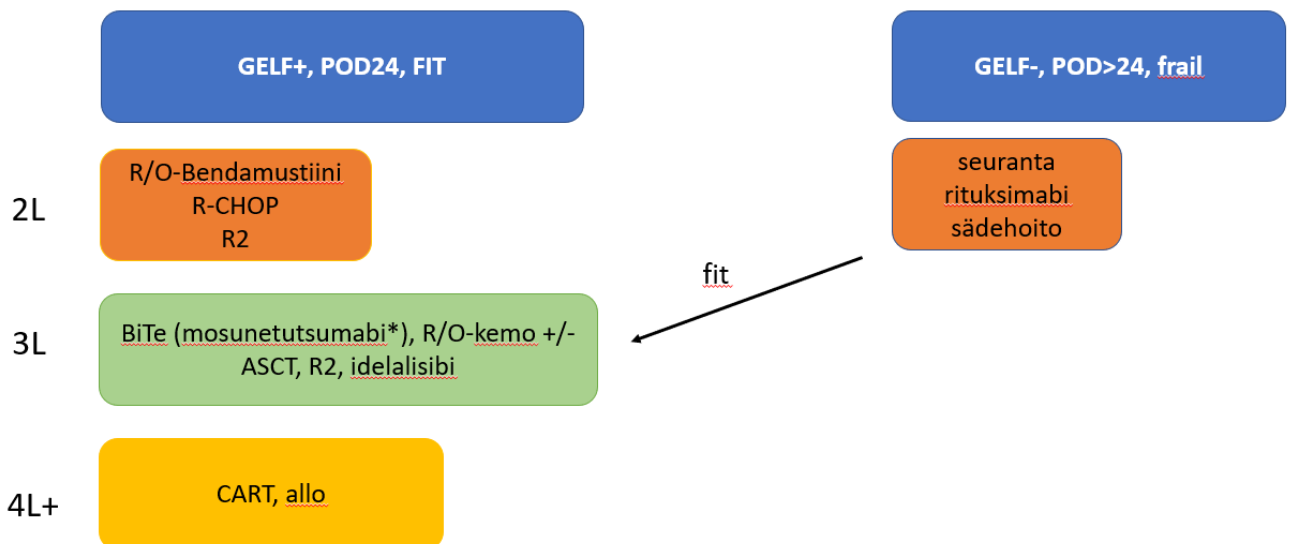
Rituksimabi

- Lieväoireinen
- Ei solusalpaaja indikaatiota
- Ei solusalpaaja kuntoinen

R-kemoterapia/R2

- GELF-kriteerit täyttyy

R/R FL: rituksimabin jälkeen

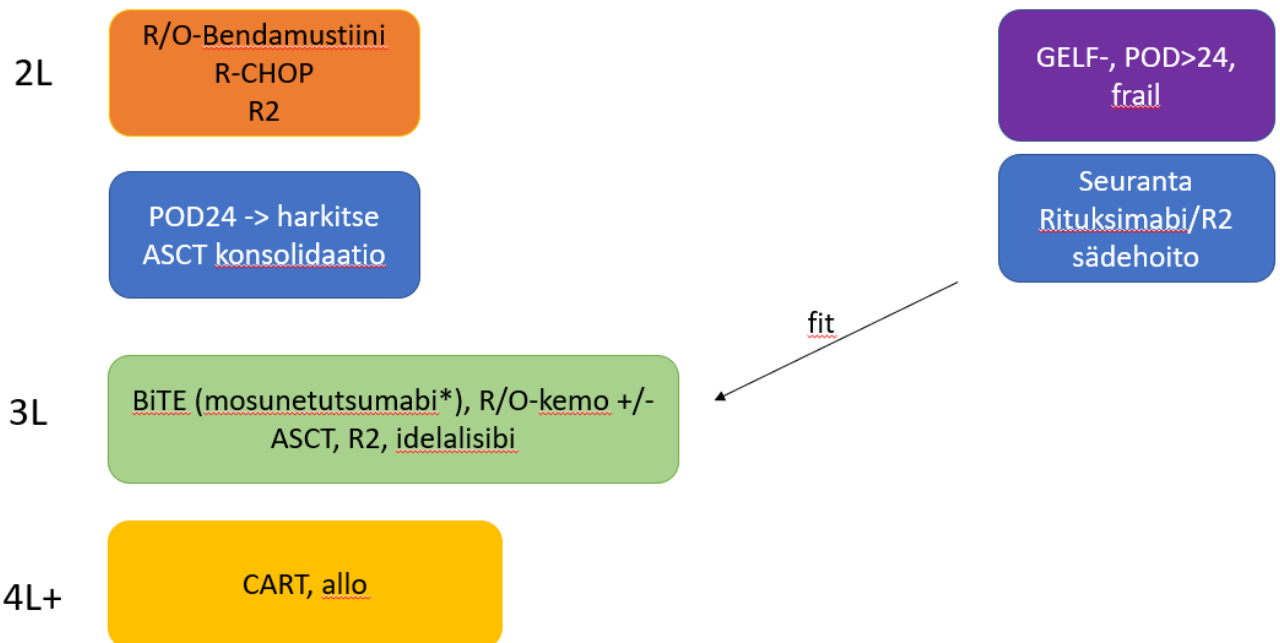


* odottaa lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean päätöstä käyttöönotosta

fit= iän ja yleistilan perusteella hyväkuntoinen

frail = iän ja yleistilan perusteella hauras

R/R FL: immunokemoterapian jälkeen



* odottaa lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean päätöstä käyttöönotosta

fit= iän ja yleistilan perusteella hyväkuntoinen

frail = iän ja yleistilan perusteella hauras

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. Solal-Céligny 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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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 J Hematol Oncol. 2013;6(Journal Article):45-45.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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\.

23. 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\.
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. 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.
26. 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\.
27. 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.
28. 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.
29. 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\.
30. 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\.
31. 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\.
32. 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\.