

## Follicular Lymphoma

Follicular Lymphoma (FL) จัดเป็น the most common subtype ของ indolent lymphomas และเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 ในประเทศทางตะวันตก แต่พบน้อยในประเทศไทย โดยจากการเก็บรวบรวมข้อมูลของ Thai Lymphoma Study Group (TLSG) พบประมาณร้อยละ 5 ของ malignant lymphomas ทั้งหมด

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบ follicular center B cells โดยเซลล์ขนาดเล็กคือ centrocyte และเซลล์ที่มีขนาดใหญ่คือ centroblast จำนวนของเซลล์ขนาดใหญ่เป็นตัวกำหนด grade ของโรคซึ่งมีผลต่อการเลือกการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

ประมาณร้อยละ 90 ของ FL พบมีโครโมโซมผิดปกติแบบ t(14;18) ร่วมกับมีความผิดปกติของยีน *BCL2* และ IGH WHO classification 2016 ได้จำแนกชนิดย่อยของ FL อีกหลายอย่างเช่น pediatric-type (PTFL)<sup>1-8</sup> ที่มีลักษณะต่างจาก indolent lymphomas อื่นๆ แต่สามารถตรวจพบได้ในผู้ใหญ่ โดย PTFL มักตรวจไม่พบ *BCL2*, *BCL6* และ t(14;18) แต่จะตรวจพบ *MAP2K1* และ *TNFRSF14* mutation แทน, FL in situ ที่มีลักษณะของ FL-like B cell อยู่ใน germinal center reactive lymph nodes ก็ได้ตั้งชื่อใหม่เป็น in-situ follicular neoplasia (ISFN) ซึ่งถ้าไม่มีหลักฐานว่ามีโรคในจุดอื่น การรักษาคือการติดตามดูอาการอย่างใกล้ชิด<sup>9-11</sup> ส่วนชนิดสุดท้ายที่มีการกล่าวถึงคือ FL of the gastrointestinal tract (Primary Intestinal FL) เป็น subtype ที่มีการกล่าวถึงไม่นาน พบได้บ่อยในลำไส้เล็กโดยเฉพาะส่วน duodenum คนไข้ส่วนใหญ่จะมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไปและเป็นแบบเฉพาะที่ การพยากรณ์โรคในกลุ่มนี้ถือว่าดีมากแม้ไม่ได้รับการรักษาใด ๆ

FL grade 1-2 ควรได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางการรักษาของ FL ที่จะกล่าวต่อไป ส่วน FL grade 3 การรักษายังคงมีความเห็นที่ไม่สอดคล้องกัน แต่อัตราการมีชีวิตในระยะยาวยังไม่พบมีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วย FL-3A และ FL-3B โดยทั่วไป ผู้ป่วย FL-3A จะแนะนำให้การรักษาตามแนวทางการรักษาแบบ FL ส่วนผู้ป่วย FL-3B จะให้การรักษาเหมือนผู้ป่วย DLBCL

### บทบาทของ PET/CT scan ใน FL

#### 1. Diagnosis and workup

PET/CT scan มีความแม่นยำมากกว่า CT scan ในการบอกตำแหน่งโรค มีการศึกษาในกลุ่ม indolent lymphoma พบมีความไวสูงถึงร้อยละ 94-98 และความจำเพาะร้อยละ 88-100<sup>12-15</sup> นอกจากนี้ ยังอาจช่วยบอกการเกิด large-cell transformation ได้ด้วย<sup>13-17</sup> โดยดูจากค่า standard FDG uptake values (SUVs) ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการตัดสินใจในการส่งทำ tissue biopsy เพื่อยืนยันต่อไป

#### 2. Post-treatment response evaluation

พบว่าผู้ป่วยที่ PET/CT ให้ผลลบหลังรักษา จะมีความสัมพันธ์กับ PFS ที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่มีให้ผลบวก<sup>15,18-23</sup> และมีการศึกษาแบบ retrospective study หลายการศึกษา รวมถึง PRIMA trial ที่ช่วยสนับสนุนบทบาทนี้ ดังนั้นในปัจจุบัน การทำ end-of-treatment PET/CT scan ถือเป็นมาตรฐานในการตรวจเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรค

#### 3. Surveillance

มีการศึกษาไม่มากนักที่ใช้ PET/CT scan ในการติดตามผู้ป่วยเพื่อดูการกลับเป็นซ้ำของโรค จึงยังไม่แนะนำให้ใช้วิธีการนี้ เป็น routine surveillance

## แนวทางการรักษา

### ข้อควรทราบก่อนวางแผนการรักษา

1. เนื่องจากโรคนี้มีการดำเนินโรคที่หลากหลาย รักษาไม่หายขาด ผู้ป่วยบางคนมีการกลับมาของโรคใหม่แม้รักษาจนโรคสงบไปแล้วช่วงหนึ่ง และบางครั้งอาจมีการถดถอยของโรคโดยยังไม่ได้รับการรักษา (spontaneous regression)<sup>24-27</sup> ผู้ป่วยบางคนอาจมีโรคที่รุนแรง มีการโตของต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกายหรือมีขนาดใหญ่ มีการเสื่อมถอยของอวัยวะสำคัญอันเกิดจากโรคหรือการกดทับอวัยวะต่าง ๆ (compression)

2. FL เป็นโรคมะเร็งซึ่งไม่จำเป็นต้องให้การรักษาทันทีหลังได้รับการวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ asymptomatic และไม่มี adverse prognostic factors อาจใช้เพียงการสังเกตอาการเท่านั้น (watch and wait) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้สามารถมีการเปลี่ยนแปลงของชิ้นเนื้อ (histologic transformation) เป็น large cells ทำให้การดำเนินโรครุนแรงขึ้น พบอุบัติการณ์ได้ในร้อยละ 10-70 ของผู้ป่วย<sup>28-32</sup>

3. การรักษาอาจประกอบด้วยการใช้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) การใช้แอนติบอดีต่อ CD20 หรือร่วมกัน (immunochemotherapy) การฉายรังสีเฉพาะที่ (involved field radiotherapy) และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดทั้งจากตนเองหรือจากผู้อื่น (autologous or allogeneic stem cell transplantation) อาจเลือกใช้วิธีใดวิธีหนึ่งหรือใช้ร่วมกัน ขึ้นกับระยะของโรค ปัจจัยการพยากรณ์โรค ภาวะโรคร่วมของผู้ป่วยและวิจารณ์ญาณของแพทย์ผู้รักษา

4. ปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญที่มีการนำมาใช้ในปัจจุบันอย่างแพร่หลาย คือ Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) criteria<sup>29</sup> ซึ่งได้มาจากการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 4,167 คน โดยมีปัจจัยประกอบด้วย

Age	≥60 year
Ann Arbor stage	III – IV
Hemoglobin level	<12 g/dl
Serum LDH level	> ULN (upper limit of normal)
Number of nodal sites	≥5

Table 1 Risk group according to FLIPI

Risk group	Factors (n)	Patients (%)	5-year OS	10-year OS
Low	0–1	36	90.6%	70.7%
Intermediate	2	37	77.8%	50.9%
High	3–5	27	52.5%	35.5%

ปัจจุบัน มีการใช้ปัจจัยการพยากรณ์โรคแบบอื่นอีก เช่น FLIPI 2 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 832 คน ใช้เวลาศึกษาเฉลี่ย 38 เดือน<sup>29</sup> โดยมีปัจจัยที่สำคัญประกอบด้วย

$\beta$ 2-microglobulin	>ULN
Age	>60 year
Bone marrow involvement	present
Hemoglobin	<12 g/dl
Longest diameter of the largest involved node	>6 cm

Table 2 Risk group according to FLIPI 2

Risk Group	Risk Factors (n)	Patients (%)	5-yr PFS	5-Yr OS
Low	0	20	79 %	98 %
Intermediate	1 – 2	53	51 %	88 %
High	3 – 5	27	20 %	77 %

### แนวทางการรักษาเมื่อแรกวินิจฉัย

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้มักมีการรอดชีวิตที่ยาวนานแม้ไม่ได้ได้รับการรักษา และถึงแม้ได้รับการรักษา ก็อาจไม่หายขาด ดังนั้นการจะให้การรักษาในผู้ป่วยรายหนึ่ง ๆ ต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆดังต่อไปนี้ตาม GELF (Groupe pour l'Etude de Lymphome Folliculaire) criteria<sup>33</sup>

1. มีไข้ เหงื่อออกในช่วงกลางคืน น้ำหนักลด อ่อนเพลีย อาการปวด หรือคลื่นไส้ อาเจียน
2. ขนาดและจำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่เป็นโรค คือ ขนาดของก้อนโตก้อนหนึ่งโตกว่า 7 ซม. มีต่อมน้ำเหลืองที่เป็นโรคมามากกว่า 3 ตำแหน่งและแต่ละตำแหน่งขนาดมากกว่า 3 ซม. หรือก้อนมีการโตขึ้นอย่างรวดเร็ว
3. ขนาดของม้ามโตกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้าย มีภาวะเม็ดเลือดต่ำจากม้ามโต (hypersplenism) หรือมีอาการปวดม้าม
4. มีภาวะการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่เสื่อมถอยลง เช่น การกดเบียดหรือทับของก้อนต่อมน้ำเหลืองต่ออวัยวะสำคัญ การพบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจ หรือช่องท้อง (pleural/pericardial effusions, ascites)
5. มีจำนวนเม็ดเลือดลดน้อยลงเนื่องจากมีการลุกลามเข้าไขกระดูก เช่น เม็ดเลือดขาวน้อยกว่า  $1.0 \times 10^9/L$  และหรือเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $100 \times 10^9/L$
6. มีเซลล์มะเร็งอยู่ในเลือดมากกว่า  $5 \times 10^9/L$
7. เป็นความต้องการของผู้ป่วยเองที่จะรับการรักษา

### การรักษาผู้ป่วย stage I (non-bulky) หรือ stage II (contiguous)

รังสีรักษาเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ FL 10-yr progressive-free survival (PFS) และ overall survival (OS) เท่ากับร้อยละ 40-59 และร้อยละ 58-86 ตามลำดับ<sup>33-37</sup> ส่วน 15-yr PFS จะขึ้นกับระยะของโรค (ร้อยละ 66 ใน FL stage I, ร้อยละ 26 ใน FL stage II) และขนาดก้อนที่ใหญ่ที่สุดเมื่อแรกวินิจฉัย (ร้อยละ 49 ถ้าก้อนเล็กกว่า 3 cm, ร้อยละ 29 ถ้าก้อนขนาดใหญ่กว่า 3 cm)

OS ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการใช้ extended-field RTเทียบกับ involved-field RT (IFRT) (ร้อยละ 49 และร้อยละ 40 ตามลำดับ) และการลดขนาดพื้นที่ทำการฉายแสงก็ไม่มีผลต่อ PFS และ OS เช่นกัน<sup>36-37</sup> ปัจจุบัน แนะนำให้ใช้ involved site radiation (ISRT) ขนาด 24-30 Gy เนื่องจากให้ผลการรักษาเท่ากันแต่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า

มีการศึกษาแบบ multicenter retrospective study เมื่อไม่นานมานี้โดย the International Lymphoma Radiation Oncology Group รายงานการให้ RT อย่างเดียว ( $\geq 24$  Gy) ในผู้ป่วย FL stage I และ II ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา<sup>38</sup> หลังจากติดตามที่ median follow up 52 เดือน พบว่า 5-yr freedom-from-progression (FFP) และ OS อยู่ที่ร้อยละ 69 และ ร้อยละ 96 ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วย FL stage I และ stage II (74% vs. 49%,  $p < 0.0001$ )

ส่วนการให้ systemic therapy (rituximab, chemotherapy หรือ chemoimmunotherapy) ร่วมกับ IFRT ทำให้ FFS และ PFS ดีขึ้น แต่ไม่มีผลต่อ OS<sup>39-47</sup>

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงแนะนำให้ ISRT ขนาด 24-30 Gy (2A) ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนอง ควรได้รับการรักษาแบบ stage III หรือ IV ต่อไป

### การรักษาผู้ป่วย stage I (bulky, ขนาดก้อน $\geq 7$ cm) หรือ stage II (non-contiguous)

Anti-CD 20 monoclonal antibody  $\pm$  chemotherapy  $\pm$  ISRT เป็นการรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ (2A) อ้างอิงจากข้อมูลการศึกษา large retrospective study ผู้ป่วย early-stage FL จำนวน 365 ราย (bulky disease 13.1%) ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบว่าหลังการรักษาด้วย chemoimmunotherapy หรือ combined modality therapy จะให้ progression-free survival ที่ดีกว่าการรักษาด้วย ISRT alone แต่อย่างไรก็ตามการรักษาทั้งสามวิธีมี overall survival ไม่แตกต่างกัน<sup>48</sup>

### การรักษาผู้ป่วย stage III/IV

เนื่องจากการดำเนินของโรคของผู้ป่วย FL stage III/IV ที่ยังไม่มียาอาการจะค่อนข้างยาวนาน (indolent course) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เฝ้าติดตาม (watch and wait) โดยไม่ให้เกิดการรักษา กับกลุ่มผู้ที่ได้รับการรักษาตั้งแต่แรก พบว่าไม่มี ความแตกต่างของ OS ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังนั้น การเฝ้าติดตามอาการอย่างใกล้ชิด (observation) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มี อาการอันเกิดจากโรคและมีปริมาณมะเร็งในร่างกายไม่มาก (low volume tumor burden) ยังคงเป็นมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วย กลุ่มนี้ (1A) และจะเริ่มให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ตาม GELF criteria<sup>49</sup>

#### 1. การรักษาลำดับแรก (First-line therapy)

##### I. Chemoimmunotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab\* or Obinutuzumab\*)

- Bendamustine\* + Rituximab (2A) or Obinutuzumab (2B)
- CHOP + Rituximab (2B) or Obinutuzumab (2B)
- CVP + Rituximab (2A) or Obinutuzumab (2B)

จากข้อมูลการศึกษา StiL NHL1 และ BRIGTH study พบว่าการรักษาผู้ป่วย indolent lymphoma ด้วย BR (Bendamustine + Rituximab) ให้ CR และ PFS ที่ไม่ด้อยกว่าหรือดีกว่า R-CHOP และมีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยกว่า<sup>50-51</sup>

จากการศึกษา GALLIUM trial ให้การรักษาผู้ป่วยด้วย Obinutuzumab เปรียบเทียบกับ Rituximab โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด พบว่า Obinutuzumab ให้ PFS ที่ดีกว่า แต่ OS และ response rate ไม่แตกต่างกัน<sup>52</sup>

## II. Lenalidomide\* + Rituximab\* (2B)

จากข้อมูลการศึกษา RELEVANCE study พบว่าการรักษาผู้ป่วยโดยการให้ lenalidomide ร่วมกับ rituximab เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ rituximab ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน<sup>53</sup>

## III. Single-agent Rituximab\* (2B)

มีรายงานการศึกษาใช้ Rituximab เป็นการรักษาลำดับแรกในผู้ป่วย FL ที่มี low tumor burden จำนวน 50 ราย พบว่า ให้ผลการรักษาแบบ complete molecular response ได้ถึง 22%<sup>54</sup> และข้อมูลจาก phase II study ผู้ป่วย FL stage III/IV จำนวน 37 ราย ที่ไม่เคยรับการรักษามาก่อน ให้ objective response rate (ORR) 72% โดยมี CR 36%<sup>55</sup> ในผู้ป่วย FL ที่มี low tumor burden ผู้ป่วย FL ที่มี low tumor burden จึงแนะนำให้ rituximab alone (2A)

## IV. ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยมีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง (elderly or infirm)

พิจารณาให้

1. Single-agent Rituximab\* (2A) หรือ
2. Chlorambucil ± Rituximab\* (2B) หรือ
3. Cyclophosphamide ± Rituximab\* (2B)

## V. การรักษาต่อเนื่องเมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาในระดับ CR หรือ P ภายหลังการรักษาลำดับแรก (First-line consolidation or extended dosing: Preferred regimen)

1. Rituximab maintenance\* (1A)
2. Obinutuzumab maintenance\* (2B)

จากข้อมูลการศึกษา PRIMA trial พบว่าการให้ rituximab maintenance ทุก 2 เดือนติดต่อกันเป็นเวลา 2 ปี ในผู้ป่วย FL ที่ตอบสนองต่อ first-line chemoimmunotherapy ให้ PFS ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ maintenance therapy<sup>56</sup> และจาก GALLIUM trial พบว่าการรักษาผู้ป่วย FL ด้วย obinutuzumab-based chemoimmunotherapy ตามด้วย obinutuzumab maintenance ให้ PFS ดีกว่า rituximab-based chemoimmunotherapy ตามด้วย rituximab maintenance<sup>52</sup>

## 2. การรักษาสำหรับผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรแรก (Second-line therapy, Preferred regimen)

### 1. Chemoimmunotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody

- a. Bendamustine\* + Rituximab\* or Obinutuzumab\*
- b. CHOP + Rituximab\* or Obinutuzumab\*
- c. CVP + Rituximab\* or Obinutuzumab\*

ควรพิจารณาเลือกสูตรยาที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อน (2A for rituximab-based, 2B for obinutuzumab-based)

จากข้อมูลการศึกษา GADOLIN trial พบว่าการรักษาผู้ป่วย rituximab-refractory indolent lymphoma ด้วยการให้ bendamustine + obinutuzumab (BO) เปรียบเทียบกับ bendamustine monotherapy พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ BO ให้

ผลการรักษาที่ดีกว่าทั้ง PFS และ OS แต่การรักษาไม่แนะนำในผู้ป่วยที่เคยได้รับ BR เป็นการรักษาแรก เนื่องจากมีรายงานการเกิด opportunistic infection และ secondary malignancy ที่สูงขึ้น<sup>58</sup>

## 2. Lenalidomide\* + Rituximab\* (2B)

จากข้อมูลการศึกษา CALGB 50401 study พบว่าการรักษาผู้ป่วย recurrent FL ด้วยยา lenalidomide + rituximab เปรียบเทียบกับการให้ lenalidomide อย่างเดียว ให้ objective response rate (ORR) สูงกว่า และ time-to-treatment failure นานกว่า<sup>59</sup> และจากการศึกษา AUGMENT study พบว่าการรักษาผู้ป่วย previously treated indolent lymphoma (ยกเว้น MZL) ด้วยการให้ lenalidomide + rituximab เปรียบเทียบกับ rituximab monotherapy ให้ผลการตอบสนอง ORR ที่ดีกว่าและ PFS นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>60</sup>

## 3. การรักษาผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรแรก สูตรอื่น ๆ (Second-line therapy: Other recommended regimen)

โดยทั่วไป การรักษาเหล่านี้ให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน จึงควรพิจารณาจาก สภาพความพร้อมของผู้ป่วย การรักษาที่เคยได้รับมาก่อน และเศรษฐฐานะของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

1. Lenalidomide\* พิจารณาใช้ในผู้ป่วย FL ที่ไม่สามารถรับการรักษากับ anti-CD20 ได้ (2C)
2. Lenalidomide\* + Obinutuzumab\* (2C)
3. Single-agent Obinutuzumab\* (2C)
4. Single-agent Rituximab\* (2C)
5. Ibritumomab Tiuxetan\* (2C)

อนึ่ง ปัจจัยการพยากรณ์โรคที่สำคัญในผู้ป่วย relapsed/refractory FL ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ระยะเวลาสั้นกว่า 24 เดือนหลังการวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ first-line chemoimmunotherapy หรือไม่สามารถได้ event-free survival (EFS) ที่ 12 เดือน<sup>57</sup>

## 4. การรักษาผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยมีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง ที่มีโรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรแรก (Second-line therapy for elderly or infirm patients)

1. Single-agent Rituximab (Preferred)(2A)
2. Chlorambucil ± Rituximab (5B)
3. Cyclophosphamide ± Rituximab (5B)

## 5. การรักษาต่อเนื่องเมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาในระดับ CR หรือ PR ภายหลังจากที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรแรก (Second-line consolidation or extended dosing: Preferred regimen)

1. Rituximab maintenance\* (1A)
2. Obinutuzumab maintenance\* (1B, 1A ถ้า refractory ต่อ rituximab)

ข้อมูลจากการศึกษา phase III randomized study ของ GLSG ในผู้ป่วย FL ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย second-line therapy และจากการศึกษา EORTC 20981 ในผู้ป่วย relapse/refractory FL ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย CHOP หรือ

R-CHOP induction therapy พบว่าการให้ rituximab maintenance ให้ผล PFS ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ observation<sup>61-62</sup> และจากข้อมูลของ GADOLIN trial พบว่าการให้ obinutuzumab maintenance ในผู้ป่วย rituximab-refractory FL ที่ได้รับ second-line therapy เป็น bendamustine + obinutuzumab ให้ผล PFS ที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ observation<sup>58</sup>

6. การรักษาต่อเนื่องวิธีอื่น ๆ เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาในระดับ CR หรือ PR ภายหลังจากที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสูตรแรก (Second-line consolidation or extended dosing: Other recommended regimen)

1. High-dose therapy with autologous stem cell rescue (HDT/ASCR)(2A)
2. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant (allo-HCT)(2B)

พิจารณาใช้ HDT/ASCR เป็น consolidation therapy ในผู้ป่วย FL อายุต่ำกว่า 60 ปี มีสภาพร่างกายพร้อม มีโรคกลับเป็นซ้ำหลายครั้งและอยู่ในระยะโรคสงบก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ (second or third remission) ผลการศึกษาพบว่าช่วยเพิ่ม OS และ PFS<sup>63-67</sup> สำหรับ allo-HCT แม้จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า HDT/ASCR ในด้านการกลับเป็นซ้ำของโรค แต่อัตราการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อน (transplant-related mortality) ค่อนข้างสูง<sup>67-69</sup> จึงควรพิจารณาเลือกรักษาด้วยวิธีนี้ในผู้ป่วยที่ relapse ภายหลังจาก HDT/ASCR อายุน้อยและสภาพร่างกายแข็งแรง

7. Third-line and subsequent therapy

ปัจจุบัน anti CD-19 CAR T-cell therapy เป็นการรักษาที่เข้ามามีบทบาทอย่างสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในที่นี้จะขอกล่าวเฉพาะ axicabtagene ciloleucel และ tisagenlecleucel

จากข้อมูลการศึกษา ZUMA-5 trial ในผู้ป่วย relapse/refractory FL 124 ราย ที่ผ่านการรักษาด้วยยามาอย่างน้อย 2 สูตรการรักษา เมื่อได้รับการรักษาด้วย axicabtagene ciloleucel พบว่าได้ ORR 94% (CR 80%) โดยมี 1-y PFS และ 1-y OS เท่ากับร้อยละ 74 และร้อยละ 93 ตามลำดับ สำหรับผลข้างเคียงรุนแรง grade  $\geq 3$  ที่สำคัญ ได้แก่ cytokine release syndrome (CRS) และ neurologic event พบได้ประมาณร้อยละ 6 และร้อยละ 15 ตามลำดับ<sup>70</sup> สำหรับข้อมูล tisagenlecleucel จาก phase 2 ELARA trail ในผู้ป่วย R/R FL 97 ราย พบว่าได้ ORR 86.2% (CR ร้อยละ 69.1) แต่พบผลข้างเคียงรุนแรง grade  $\geq 3$  คือ CRS สูงถึงร้อยละ 48.5 และ neurologic event ร้อยละ 37.1<sup>71</sup>

คำแนะนำ พิจารณา anti CD-19 CAR T-cell therapy ในผู้ป่วยที่ relapse/refractory ต่อ HDT-ASCT ผ่านการได้รับยาเคมีบำบัดหลายชนิดและมีสภาพร่างกายพร้อม โดย refer ผู้ป่วยไปรับการรักษาในสถาบันที่มีศักยภาพพร้อม (1B)

ตารางที่ 4 Recommended first-line therapy for follicular lymphoma (grade 1-2)

Regimen	Protocol	ORR (CR)	Survival	Adverse events
Bendamustine + Obinutuzumab (n = 345) <sup>50-51</sup>	Bendamustine: 90 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1-2 Obinutuzumab: 1000 mg IV, days 1,8,15 of 1 <sup>st</sup> cycle then on day 1 cycles 2-6	88% (77%)	3-y OS 94% 3-y PFS 80%	Gr 3/4 neutropenia 46% Gr 3/4 infusion-related reaction 12%
Bendamustine + Rituximab (n = 261) <sup>52</sup>	Bendamustine: 90 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1-2 Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1	93% (40%)	5-y OS 82% 5-y PFS 70%	Gr 3/4 neutropenia 29% All Grades erythematous skin reaction 16%
CHOP + anti-CD20  (n = 195) <sup>52</sup>  (n = 38) <sup>72-73</sup>	Cyclophosphamide: 750 mg/m <sup>2</sup> IV, day 1 Doxorubicin: 50 mg/m <sup>2</sup> IV, day 1 Vincristine: 1.4 mg/m <sup>2</sup> IV, day 1 Prednisolone: 100 mg/day PO, days 1-5 PLUS Obinutuzumab: 1000 mg IV, days 1,8,15 of 1 <sup>st</sup> cycle then on day 1 cycles 2-6 OR Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1	100% (87%)	3-y PFS 68% 3-y OS 95%	Gr 3/4 neutropenia 50%
CVP + anti-CD20  (n = 61) <sup>52</sup>  (n = 162) <sup>74</sup>	Cyclophosphamide: 750 mg/m <sup>2</sup> IV, day 1 Vincristine: 1.4 mg/m <sup>2</sup> IV, day 1 Prednisolone: 100 mg/day PO, days 1-5 PLUS Obinutuzumab: 1000 mg IV, days 1,8,15 of 1 <sup>st</sup> cycle then on day 1 cycles 2-6 OR Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1	81% (41%)	3-y PFS 52% 3-y OS 95%	Gr 3/4 neutropenia 28%
Lenalidomide + Rituximab (n = 513) <sup>53, 75-76</sup>	Lenalidomide: 20 mg PO, days 2-22 Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1,8,15,22 of 1 <sup>st</sup> cycle then on day 1 cycle 2-6	61% (48%)	3-y PFS 77% 3-y OS 94%	Gr 3/4 neutropenia 32% Gr 3/4 cutaneous reactions 7%
Lenalidomide + Obinutuzumab (n = 100) <sup>77</sup>	Lenalidomide: 20 mg PO, days 1-21 of 1 <sup>st</sup> cycle then days 2-22 cycle 2-6 Obinutuzumab: 1000 mg IV, days 1,8,15 of 1 <sup>st</sup> cycle then on day 1 cycles 2-6	92% (47%)	3-y PFS 82% 3-y OS 94%	Gr 3/4 neutropenia 47%
Rituximab (n = 37) <sup>54,78</sup>	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV weekly x 4 weeks	72% (36%)	Median TTP 2 years	Gr 3 infusion-related reaction 4%



ตารางที่ 5 Recommended first-line consolidation or extended dosing for follicular lymphoma (grade 1-2)

Regimen	Protocol	ORR (CR)	Survival	Adverse events
Rituximab maintenance (n = 505) <sup>79</sup>	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV once every 8 weeks x 2 years (start 8 weeks after last induction treatment)		10-y OS 80% 10-y PFS 51%	Gr 3/4 cytopenia 5.2% Gr 3/4 infection 4.4%
Obinutuzumab maintenance (n = 345) <sup>52</sup>	Obinutuzumab: 1000 mg IV once every 8 weeks x 2 years (start 8 weeks after last induction treatment)		3-y OS 94% 3-y PFS 80%	Gr 3/4 neutropenia 46% Gr 3/4 infection 20% Gr 3/4 infusion-related reaction 12%
Ibritumomab tiuxetan (n = 207) <sup>80</sup>	Rituximab: 250 mg/m <sup>2</sup> IV, days -7,0 <sup>90</sup> Y-ibritumomab tiuxetan: 14.8 MBq/kg (0.4 mCi/kg) IV single infusion, day 0 [not exceed 1,184 MBq (32 mCi)]	81% (59%)	8-y OS 84%	5-y Second malignancies 12.6% Annualized rate of MDS/AML 0.5%

ตารางที่ 6 Recommended second-line therapy for follicular lymphoma (grade 1-2)

Regimen	Protocol	ORR (CR)	Survival	Adverse events
Bendamustine + Obinutuzumab (n = 194) <sup>58</sup>	Bendamustine: 90 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1-2 Obinutuzumab: 1000 mg IV, days 1,8,15 of 1 <sup>st</sup> cycle then on day 1 cycles 2-6	69% (11%)	median PFS 34 months	Gr 3/4 neutropenia 33% Gr 3/4 infusion-related reaction 11%
Lenalidomide + Rituximab (n = 46) <sup>59-60</sup>	Lenalidomide: 15 mg/day PO on cycle 1, then escalate to 20 mg/day on cycle 2, then escalate to 25 mg/day on cycle 3-12 (days 1-21 for each 28-day cycle) PLUS Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV, days 8,15,22,29	76% (39%)	2-y TTP 52%	Gr 3/4 neutropenia 20% Gr 3/4 thrombosis 4%
Lenalidomide (n = 45) <sup>59</sup>	Lenalidomide: 15 mg/day PO on cycle 1, then escalate to 20 mg/day on cycle 2, then escalate to 25 mg/day on cycle 3-12 (days 1-21 for each 28-day cycle)	53% (20%)	2-y TTP 27%	Gr 3/4 neutropenia 16% Gr 3/4 thrombosis 16%
Ibritumomab tiuxetan (n = 73) <sup>81-82</sup>	Rituximab: 250 mg/m <sup>2</sup> IV, days 1,8 <sup>111</sup> In ibritumomab tiuxetan (5 mCi of <sup>111</sup> In, 1.6 mg of ibritumomab tiuxetan) IV, day 1 <sup>90</sup> Y-ibritumomab tiuxetan: 0.4 mCi/kg IV, day 8 (not exceed 32 mCi)	80% (30%)	Median TTP 15 months	Gr 3/4 neutropenia 57%
Lenalidomide + Obinutuzumab (n = 86) <sup>83</sup>	Lenalidomide: 20 mg PO, days 1-21 of 1 <sup>st</sup> cycle then days 2-22 cycle 2-6 Obinutuzumab: 1000 mg IV, days 1,8,15 of 1 <sup>st</sup> cycle then on day 1 cycles 2-6	80% (27%)	2-yr PFS 65% 2-yr OS 87%	Gr 3/4 neutropenia 44%

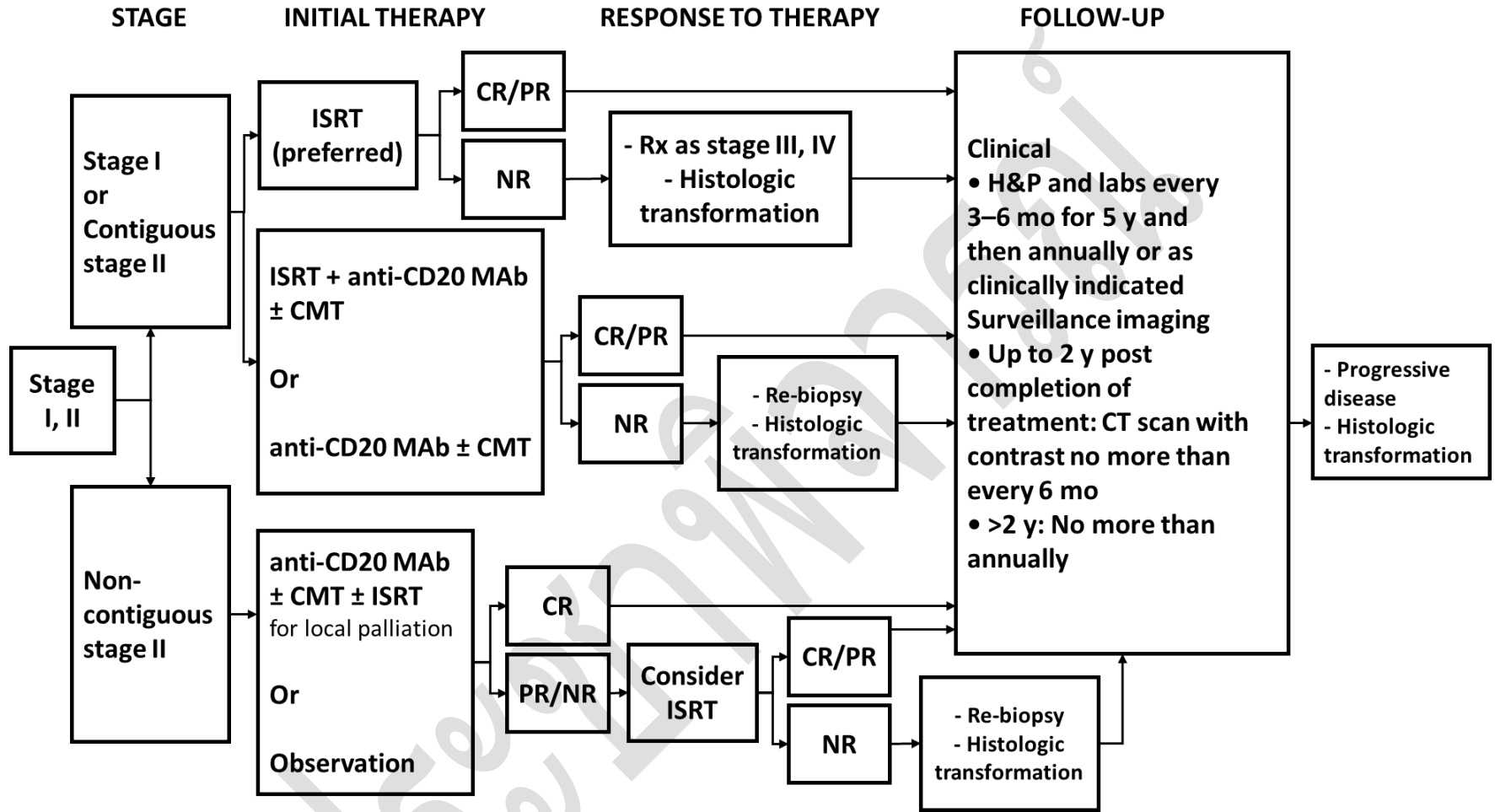
Rituximab (n = 166) <sup>55</sup>	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV weekly x 4 weeks	48% (6%)	Median TTP 9 months	Gr 3/4 cytopenia 4%
EZH2 inhibitor: Tazemetostat (n = 99) <sup>84</sup>	Tazemetostat: 800 mg PO twice per day, Days 1-28 (28-day cycle) until disease progression or up to 2 years	69% (13%) for EZH2 <sup>mut</sup> 35% (4%) for EZH2 <sup>WT</sup>	Median PFS 14 months for EZH2 <sup>mut</sup> Median PFS 11 months for EZH2 <sup>WT</sup>	Gr 3/4 cytopenia 8%

ตารางที่ 7 Recommended second-line consolidation or extended dosing for follicular lymphoma (grade 1-2)

Regimen	Protocol	ORR (CR)	Survival	Adverse events
Rituximab maintenance (n = 167) <sup>62</sup>	Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> IV once every 12 weeks x 2 years		5-y OS 74% Median PFS 3.7 years	
Obinutuzumab maintenance (n = 143) <sup>58</sup>	Obinutuzumab: 1000 mg IV once every 8 weeks x 2 years		Median EFS 26.8 months	

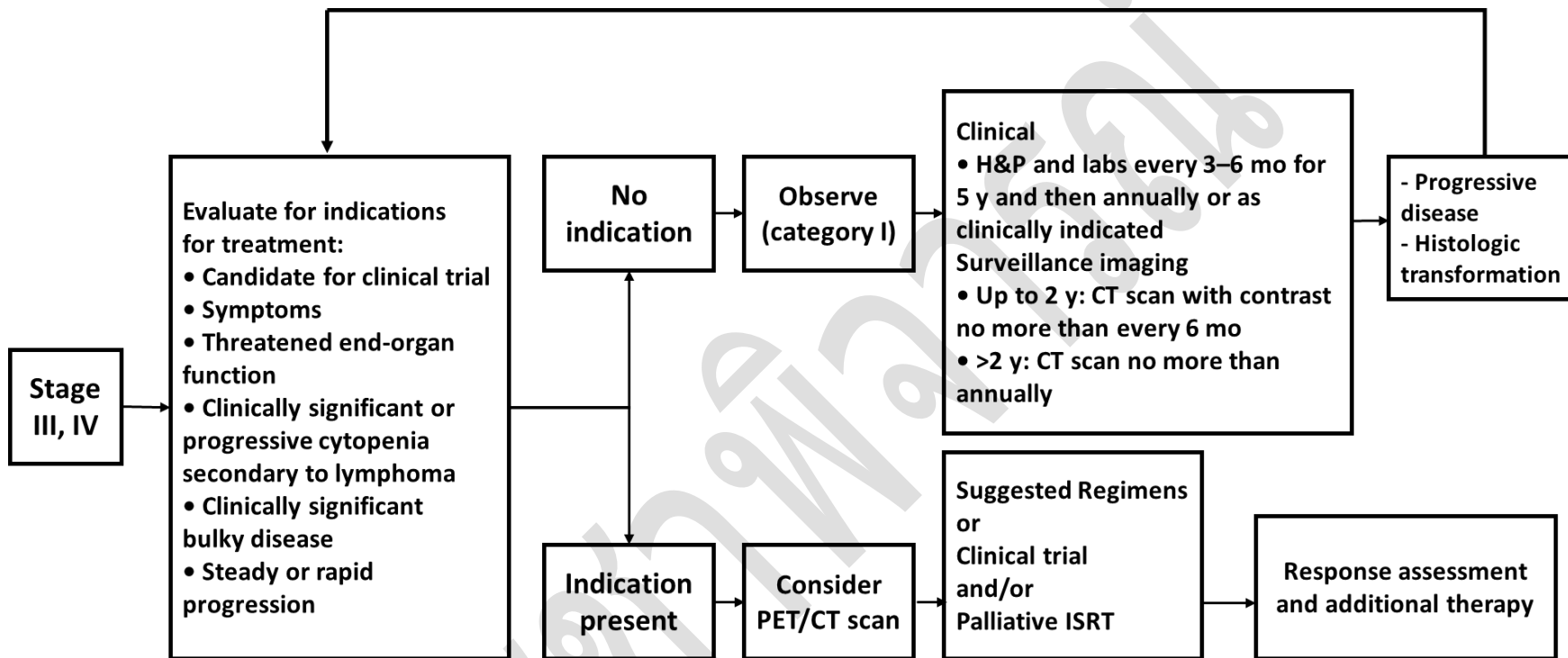
ตารางที่ 8 Recommended third-line therapy for follicular lymphoma (grade 1-2)

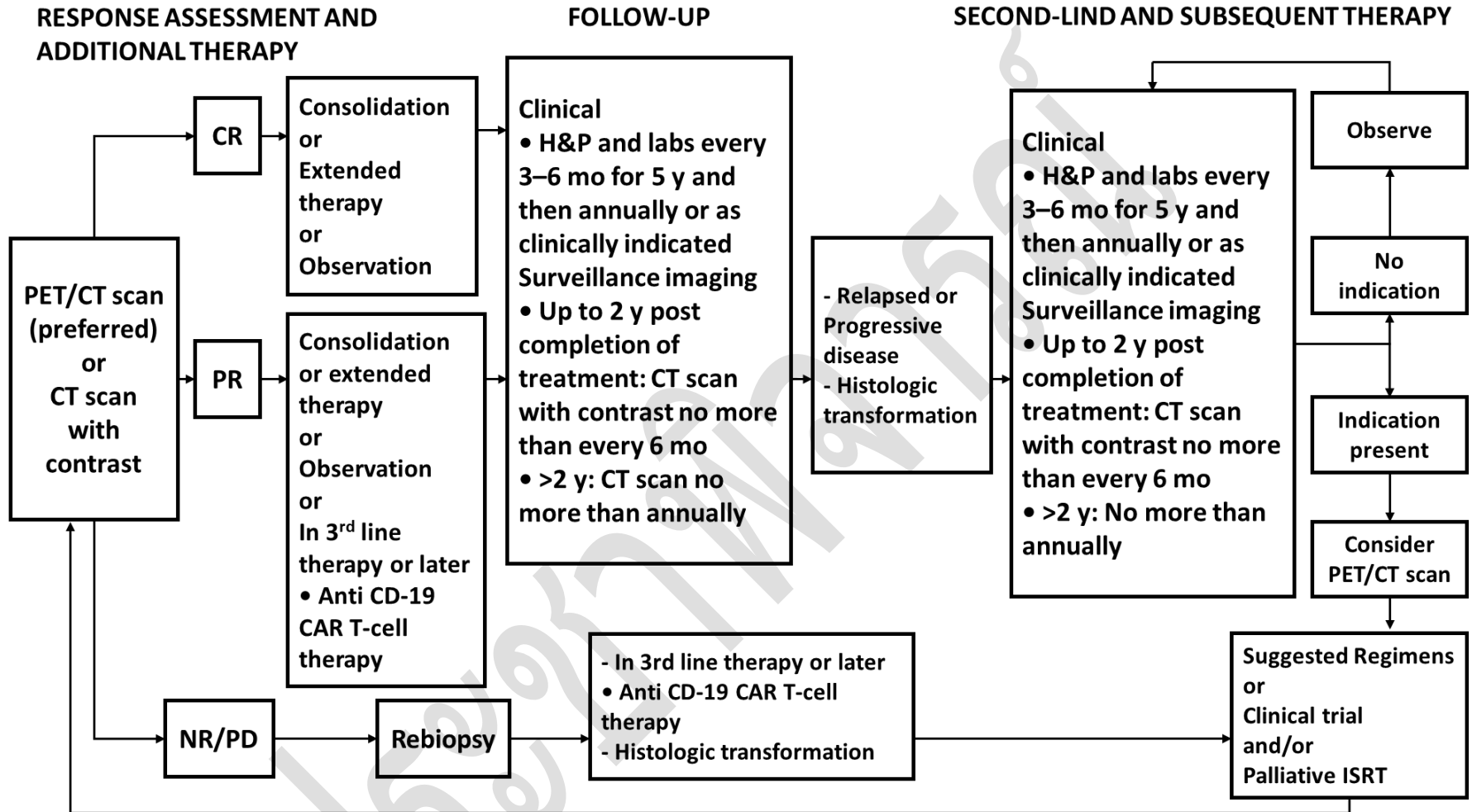
Regimen	Protocol	ORR (CR)	Survival	Adverse events
PI3k inhibitor: Copanlisib (n = 104) <sup>85</sup>	Copanlisib: 60 mg IV, days 1,8,15 on a 28-day cycle (until progression)	59% (14%)	median PFS 11 months	Gr 3/4 neutropenia 24%



**STAGE**

**MANAGEMENT AND FOLLOW-UP**





## เอกสารอ้างอิง

1. Katzenberger T, Ott G, Klein T, et al. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol* 2004;165:481-490.
2. Lorscheid RB, Shay-Seymore D, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99:1959-1964.
3. Oschlies I, Salaverria I, Mahn F, et al. Pediatric follicular lymphoma--a clinico-pathological study of a population-based series of patients treated within the Non-Hodgkin's Lymphoma--Berlin-Frankfurt-Munster (NHL-BFM) multicenter trials. *Haematologica* 2010;95:253-259.
4. Louissaint A, Jr., Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood* 2012;120:2395-2404.
5. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:333-343.
6. Louissaint A, Jr., Schafernak KT, Geyer JT, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016;128:1093-1100.
7. Schmidt J, Gong S, Marafioti T, et al. Genome-wide analysis of pediatric-type follicular lymphoma reveals low genetic complexity and recurrent alterations of TNFRSF14 gene. *Blood* 2016;128:1101-1111.
8. Schmidt J, Ramis-Zaldivar JE, Nadeu F, et al. Mutations of MAP2K1 are frequent in pediatric-type follicular lymphoma and result in ERK pathway activation. *Blood* 2017;130:323-327.
9. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017
10. Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, et al. In situ localization of follicular lymphoma: description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002;99:3376-3382
11. Carbone A, Gloghini A, Santoro A. In situ follicular lymphoma: pathologic characteristics and diagnostic features. *Hematol Oncol* 2012;30:1-7.
12. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, et al. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:43-49.
13. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006;107:175-183.
14. Wohrer S, Jaeger U, Kletter K, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006;17:780-784.

15. Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1548-1555.
16. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4643-4651.
17. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20:508-512.
18. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L, et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:291-295.
19. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:287-293.
20. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2307-2314.
21. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29:3194-3200.
22. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012;30:4317-4322.
23. Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2014;25:442-447.
24. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1454-9.
25. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 1984 Dec 6;311(23):1471-5.
26. Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, Horning SJ. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995 Jul;13(7):1726-33.
27. Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1587-94.

28. Solol-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognosis index. *Blood*. 2004 Sep;104(5):1258-65.
29. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, 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, 4555–4562.
30. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996 Apr;14(4):1282-90.
31. McLaughlin P, Fuller L, Redman J, Hagemeister F, Durr E, Allen P, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol*. 1991 Feb;2 Suppl 2:137-40.
32. Seymour JF, McLaughlin P, Fuller LM, Hagemeister FB, Hess M, Swan F, et al. High rate of prolonged remissions following combined modality therapy for patients with localized low-grade lymphoma. *Ann Oncol*. 1996 Feb;7(2):157-63.
33. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, et al. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994;69:1088-1093.
34. Kamath SS, Marcus RB, Jr., Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:563-568.
35. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996;14:1282-1290.
36. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219-1227.
37. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3797-3806.
38. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood* 2019;133:237-245.
39. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 1993;71:2342-2350.
40. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:2115-2122.



41. Guadagnolo BA, Li S, Neuberger D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928-934.
42. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K. Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. *BMC Cancer* 2011;11:87.
43. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma* 2015;56:2350-2356.
44. Sancho JM, Garcia O, Mercadal S, et al. The long term follow-up of early stage follicular lymphoma treated with radiotherapy, chemotherapy or combined modality treatment. *Leuk Res* 2015;39:853-858.
45. Ruella M, Filippi AR, Bruna R, et al. Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:783-791.
46. MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol* 2018;36:2918-2925.
47. Guadagnolo BA, Li S, Neuberger D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928-934.
48. Joshua W. D. Tobin, Gabrielle Rule, Katherine Colvin, Lourdes Calvente, et al. Outcomes of stage I/II follicular lymphoma in the PET era: an international study from the Australian Lymphoma Alliance. *Blood Adv.* 2019;3(19):2804–2811.
49. Jones SE, Grozea PN, Metz EN, Haut A, Stephens RL, Morrison FS, et al. Improved complete remission rates and survival for patients with large cell lymphoma treated with chemoimmunotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer.* 1983 Mar 15;51(6):1083-90.
50. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, 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;381:1203-1210.
51. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952.
52. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-1344.
53. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;379:934-947.

54. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-106.
55. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.
56. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51.
57. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J, et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 412
58. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. 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. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093
59. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
60. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
61. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. 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;108:4003-4008.
62. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, 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;28:2853-2858.
63. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, 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;21:3918-3927

64. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, 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;25:2554-2559.
65. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
66. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
67. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
68. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:667-678.
69. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529.
70. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) [abstract]. *Blood* 2020;136:40-41.
71. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325-332.
72. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-4716.
73. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, 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;106:3725-3732
74. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-4586.

75. Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017;28:2806-2812.
76. Fowler N, Davis R, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318.
77. Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide (GALEN) in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy. *Blood* 2021. Online ahead of print
78. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, 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;28:4480-4484.
79. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: Long-term results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2815-2824.
80. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, 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;31:1977-1983.
81. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with britumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
82. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, 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;20:2453-2463.
83. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.
84. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.
85. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3898-3905.