

ESMO 初诊和复发滤泡淋巴瘤临床实践指南 (2020年版)解读

祝元雪¹, 韩贵良¹, 贾友超^{2*}

(1.河北大学附属医院肿瘤内科,河北保定 071000;2.河北大学附属医院肿瘤内科,
河北省肿瘤化疗机制与规程研究重点实验室,河北保定 071000)

[摘要] 滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)是起源于滤泡中心B细胞的最常见的惰性淋巴瘤,临床上多表现为无痛性、弥漫性的淋巴结肿大,淋巴结外受累较少见,存在慢性进展和反复复发的特征,多数不能治愈。欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology,ESMO)在2016年发布了《初诊和复发滤泡淋巴瘤临床实践指南》,并在2020年进行了更新,新指南得到了欧洲血液学协会(European Hematology Association,EHA)的认可,本文就该指南的主要内容进行了整理和解读。并且结合近期美国血液学杂志(American Journal of Hematology,AJH)已发表的2023年版FL综述,探讨FL的治疗。

[关键词] 淋巴瘤;诊断;治疗;预后 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.11.003

[中图分类号] R730.263

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2024)11-1253-06

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)是最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤,起源于滤泡生发中心B细胞,以t(14;18)易位为特征。滤泡性淋巴瘤约占所有非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)的35%,占惰性淋巴瘤的70%^[1],发病年龄多为60~65岁。FL患者大多病情进展缓慢,治疗原则因临床分期、预后风险等因素不同而定,多数不可治愈,且易反复复发,早期复发和转化为侵袭性淋巴瘤提示预后更差。欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology,ESMO)2016年发布了《初诊和复发滤泡淋巴瘤临床实践指南》,并在2020年进行了更新,本文重点对2020版指南的诊断与分期、预后风险评估、治疗等方面进行了整理与解读,另外根据美国血液学杂志(American Journal of Hematology,AJH)上发表的2023年版关于FL的更新综述,进行了治疗上的补充。

1 诊断与分期

对于FL的诊断,2020版指南推荐与2016版无明显变化。诊断金标准依靠病理组织学和免疫组织

化学,在疑似疾病复发或进展时,指南强烈建议重新活检获取病理,必要时完善正电子发射断层扫描/计算机断层扫描(PET/CT)引导活检。并建议由血液病理专家进行病理学检查,尤其是组织学分级为3a或3b级的,由于FL 3b级具有更接近弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床表型和生物学特征,故按侵袭性淋巴瘤进行治疗^[2]。FL向弥漫性大B细胞淋巴瘤的组织学转化(histologic transformation,HT)发生在10%~70%的患者中,转化与淋巴结病、结外疾病(除骨髓外)、B症状、高钙血症、LDH升高、高FLIPI评分和对初始治疗无反应的快速进展相关^[3-4]。

由于治疗在很大程度上取决于疾病的分期,因此初始分期至关重要。初始检查除了完整的血液学检查,还包括足够的骨髓穿刺和活检,颈胸腹盆增强CT等。由于PET/CT与单独CT相比具有更高的准确性,主要是因为CT无法区分大多数淋巴瘤患者在没有任何其他临床或生化证据的情况下存在的治疗后残留肿块中的活肿瘤与纤维化,而这些肿块中的绝大多数(80%~90%)不代表淋巴瘤,PET/CT引入了多维尔5分量表,用于对PET/CT上残留部位的脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)摄取程度进行分级,更好地进行疗效评估和治疗策略的调整,因此目前绝大多数FDG亲和型淋巴瘤常规应用PET/CT进行分期和治疗结束时的疗效评估,指南均建议PET-CT用于FL的常规分期[IV,

[收稿日期]2023-05-10

[基金项目]河北省政府资助省级医学优秀人才项目(361007)

[作者简介]祝元雪(1988-),女,河北保定人,河北大学附属医院主治医师,医学硕士,从事淋巴瘤及少见肿瘤诊治研究。

*通信作者。E-mail:youchaojia1@163.com

C]^[5-6]。根据 Ann Arbor 分期系统进行分期,旧版指南推荐 >7 cm 被定义为大包块,而新版指南中定义为 >6 cm。在一项国际预后指数的研究中发现,肿瘤负荷(tumor burden, TB)与最大受累淋巴结的最长直径(the longest diameter of the largest involved lymph node, LoDLIN)密切相关,经过 COX 比例风险回归分析,当 TB 的值约为 50 mL 时,风险比的对数似乎突然变化,而在较高的 95%CI 限下, TB 值等于 50 mL 对应于 LoDLIN 的值为 6 cm,因此,最大病灶的直径 >6 cm 时,患者的预后更差($P<0.001$)^[7]。

2 预后风险评估

为了评估预后,已建立了滤泡性淋巴瘤国际预后指数(follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI)和前瞻性研究获得的改良版的 FLIPI-2, FLIPI 用于判断总生存期(overall survival, OS)更佳,而 FLIPI-2 更适用于无进展生存期(progression free survival, PFS)分析。与旧版指南相比,该指南新增了仅以 $\beta 2$ 微球蛋白水平和有无骨髓受累的简化的 PRIMA-PI^[8],与 FLIPI1 及 FLIPI-2 不同,该预后模型的建立是基于初始接受免疫化疗的患者,是一种新颖且易于计算的预后指标,对于目前治疗方案的评估更有意义。根据 PRIMA-PI 将患者分为以下 3 组:低危组($\beta 2$ 微球蛋白 ≤ 3 mg/L,骨髓未受累);中危组($\beta 2$ 微球蛋白 ≤ 3 mg/L,骨髓受累);高危组($\beta 2$ 微球蛋白 > 3 mg/L)。低、中、高危组的 5 年中 FS 率分别为 69%、55%和 37%。此外,能否在 24 个月达到无事件生存期是治疗后总体生存期的一个重要预后参数,而 PRIMA-PI 与 24 个月达到无事件生存期相关。在验证队列中,PRIMA-PI 低、中、高风险组的 5 年 PFS 分别为 77%、57%和 44%($P<0.001$)。以上三种预后模型均被该指南推荐用于指导预后。

此外,现已尝试将分子信息纳入预后模型。基于 FLIPI 评分和 7 个基因(EZH2、ARID1A、MEF2B、EP300、FOXO1、CREBBP 和 CARD11)的突变状态,提出了临床遗传风险评分(m7 FLIPI),可以更好地预测 5 年无失败生存率,但其预后价值似乎取决于治疗方案^[9]。同样,一个 23 个基因的表达谱也是一个可靠的预后预测因子^[10],这一点在旧版指南未提及,在训练队列中,395 个基因的表达水平与进展风险相关,保留了 23 个反映 B 细胞生物学和肿瘤微环境的基因,建立预测模型,在根据抗 CD20 维持治疗和 FLIPI 评分调整的无进展生存期

多变量 Cox 模型中,该预测模型独立预测进展[高风险组与低风险组 3.68 的调整风险比(aHR),95% CI 2.19~6.17($P<0.001$)]。然而这些生物学参数由于技术复杂性和评估准确性等原因,尚不适合指导临床决策^[11]。

滤泡性淋巴瘤向侵袭性淋巴瘤的 HT 是影响患者预后的严重事件, PET/CT 被认为是一种检测 HT 的非侵入性诊断工具。在 Schöder 等^[12]的研究中,代谢最高病变的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)值分别为 >13 和 <6 ,分别与侵袭性和惰性淋巴瘤一致。然而,这些 SUVmax 值仅存在于大约一半的侵袭性和惰性淋巴瘤患者中,其余一半患者属于 SUVmax 值在 6~13,惰性和侵袭性组织学兼容,因此需要进行活检才能明确诊断。另一项回顾性研究^[13]纳入了 63 例接受了 FDG-PET/CT 的初诊或复发的 1~3a 级 FL 患者,在 SUVmax >10 且新活检的 29 例患者中,24.1% 诊断为 HT,表明 FDG-PET/CT 的高 SUVmax(>10)预测侵袭性淋巴瘤,因此也可以预测转化。但由于入组数量有限,需要扩大样本量及延长随访的进一步研究。PET-CT 已被用来评估初诊患者的中期或治疗结束时疗效, PET 阳性提示部分患者预后不良,中期 PET 是 PFS 的独立预测指标,也是治疗结束 PET 阳性($P<0.001$)和 24 个月内疾病进展((progression of disease within 24 months, POD24) ($P = 0.006$)的早期预测因子, PET 阴性患者的 2 年 PFS 和 OS 率显著高于阳性患者^[14]。另外,在一线免疫化疗后 POD24 的 FL 患者预后较差^[15-16]。上述因素已在观察性研究和试验中证实影响 FL 患者的预后,但在该指南中尚未提及,期待在未来的指南中可进一步完善。

3 治疗

3.1 局限期 FL 的初始治疗(I~II 期) 局限期患者积极治疗有望得到长期的疾病控制。放射治疗(24~30 Gy)通常是低肿瘤负荷的局限期(I 期或病灶局限的 II 期)滤泡淋巴瘤的治疗首选[II, B]^[6]。最近的一项 III 期研究显示,24 Gy 在疾病控制方面优于 2 Gy,但 OS 不获益^[17]。但该指南指出 2×2 Gy 的剂量也可能用于特殊情况(如泪腺、腮腺),以减少不良反应。与旧版指南相比,该指南提出了联合治疗手段。局部放疗和单药利妥昔单抗联合可能在疗效和不良反应方面达到平衡[III, B]^[6]。一项回顾性试验显示,与单独放疗相比,放疗加化疗(cyclophosphamide, vincristine, and prednisone,

CVP)或联合利妥昔单抗(R-CVP)可改善 PFS(10年 PFS 分别为 59% 和 41%),但对 OS 没有影响^[18]。对于具有高肿瘤负荷、不良预后特征的局限期患者,或在放射治疗不适用的情况下,应采用全身治疗[IV, B]^[6]。

3.2 晚期 FL 的治疗(III~IV期) 大多数 FL 患者属于 III/IV 期,为不可治愈性疾病。对于无症状和低肿瘤负荷者可选择观察等待,无论是利妥昔单抗时代前还是时代后,早期治疗并未导致疾病特异性生存率或 OS 的任何改善^[19-20]。因此,目前推荐的治疗时机是基于临床危险因素、症状和患者意愿等因素综合判断。

3.2.1 初始治疗 目前免疫化疗模式已成为国内外初治 FL 首选标准方案。化疗方案可选择 CHOP 方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、CVP 方案(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)或苯达莫司汀,后者联合利妥昔单抗(Bendamustine, rituximab, BR)的 PFS 率更好(65.5% vs. 55.8%),OS 差异无统计学意义^[21]。该指南特别提出在含苯达莫司汀诱导治疗后,应考虑延长抗感染预防措施[IV, B]^[6],因为诱导治疗后持续的 B 和 T 淋巴细胞耗竭,可能是感染导致病死率增加的最重要原因^[22]。基于嘌呤类似物的方案 FC(氟达拉滨和环磷酰胺)或 FM(氟达拉滨和米托蒽醌)由于有较高的血液学毒性,在此指南中未再提及。对比旧版指南,该指南在化疗基础上新增了其他抗 CD20 单克隆抗体(如奥妥珠单抗)在 FL 患者中的应用数据[I, B]^[6]。奥妥珠单抗是一种糖基化新型人源化 CD20 单抗。在一项 III 期研究中,对既往未经治疗的 FL 患者进行了奥妥珠单抗或利妥昔单抗的免疫化疗方案的比较,化疗方案为苯达莫司汀、CHOP 或 CVP,然后使用奥妥珠单抗或利妥昔单抗维持 2 年。奥妥珠单抗或利妥昔单抗的应答率和 OS 相似,然而,接受奥妥珠单抗的患者无进展生存期更高,而 3~5 级不良事件也增多^[23],在使用前应仔细权衡各个方案的毒性。

免疫调节剂与利妥昔单抗联合治疗具有与免疫化疗相似的效果,也是目前临床中一线治疗可选方案之一,在该指南中增加了相应说明[I, C]^[6]。一项针对初治 FL 患者应用来那度胺联合利妥昔单抗治疗的 II 期研究报告称,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 95%,完全缓解率(complete response rate, CR)为 72%,2 年和 5 年 PFS 率分别为 86% 和 70%,5 年 OS 为 100%^[24]。在另一项国际 III 期试验中,来那度胺联合利妥昔单抗的去化疗

方案高效低毒,应答率和 3 年的 PFS 与免疫化疗相似^[25]。2023 年 AJH 综述中提到了关于来那度胺与奥妥珠单抗联合治疗初治 FL 患者的 SYLA 研究^[26],患者接受来那度胺联合奥妥珠单抗 6 个月的诱导治疗,随后进行巩固和维持治疗,诱导结束时的 ORR 为 92%,CR 为 47%,3 年 PFS 为 82%,OS 为 94%,最常见的不良反应为中性粒细胞减少。因此对于因各种原因无法行化疗的患者,可选择 R2 或 GR 作为无化疗替代方案。

3.2.2 一线维持/巩固 由于 FL 难以治愈,复发率高,因此对于高肿瘤负荷或 FLIPI 中高危的患者,诱导化疗后达到完全或部分缓解的应接受利妥昔单抗每 2~3 个月一次的维持治疗,持续 2 年或至疾病进展,部分缓解(partial response, PR)的患者可能在维持治疗中转化为 CR。一项针对利妥昔单抗维持治疗的 III 期临床试验共入组了 1 018 例患者,结果显示维持治疗组有更高的 PFS(75% vs. 58%)^[27],但对 OS 无影响,且不良事件和感染患者比例更高。将利妥昔单抗维持期增加到 5 年并没有任何好处。单纯的放射免疫治疗已被用作少部分的 FL 患者的初始治疗,也被用于 FL 患者常规化疗诱导后的巩固。一项 III 期随机研究比较了 R-CHOP 与 CHOP-RIT(CHOP 后巩固碘-133-托莫单抗放射免疫疗法),CHOP-RIT 组的 10 年 PFS 更好(56% vs. 42%; $P=0.01$),但 OS 差异无统计学意义(75% vs. 81%; $P=0.13$)^[28]。但因药品的可及性等,放射免疫治疗很少用于临床。

3.2.3 复发难治性疾病 对于无症状及低肿瘤负荷的患者,可暂时观察并定期复查。挽救治疗方案取决于既往治疗的疗效、缓解时间、患者年龄、一般情况及复发时的肿瘤负荷及 FLIPI 等。指南均根据上述不同条件给予了相应推荐。对于利妥昔单抗难治性病例,指南建议使用奥妥珠单抗-苯达莫司汀(或其他化疗方案)序贯奥妥珠单抗维持治疗[I, B]^[6],旧版指南指出对比苯达莫司汀单药可改善 PFS,该版指南同时指出改善了 OS。另外该指南较旧版新增了对于一线化疗短暂缓解后复发的患者,可以考虑来那度胺联合利妥昔单抗的去化疗方案[II, B]^[6]。

在利妥昔单抗难治患者中,奥妥珠单抗的应答率为 55%,中位 PFS 为 11.9 个月。对于复发和难治性 FL 患者,奥妥珠单抗联合化疗的应答率为 93%~96%^[29]。在 III 期 GADOLIN 试验中,苯达莫司汀联合奥妥珠单抗方案序贯奥妥珠单抗维持对比单药苯达莫司汀,显示出了更高的 ORR,以及更优

的 PFS 和 OS^[30]。来那度胺联合利妥昔单抗或奥妥珠单抗的方案已在复发难治 FL 患者中进行了研究。联合利妥昔单抗对比单药来那度胺的 ORR 更高(76% vs. 53%)^[31], PFS 更优(39% vs. 14%), 但 OS 差异无统计学意义^[32]。AJH 的综述中详细介绍了一项来那度胺联合奥妥珠单抗的 II 期研究^[33], 入组患者之前至少接受过一种基于利妥昔单抗的方案, 接受 6 个周期的来那度胺联合奥妥珠单抗的诱导治疗, ORR 为 79%, CR 为 38%, 不良反应可耐受, 最常见的 3 级及以上不良事件为中性粒细胞减少。由此来看, 来那度胺联合 CD20 单抗的去化疗方案也是复发难治 FL 患者的优选方案之一。随着奥妥珠单抗的问世, 越来越多的数据说明了其在 FL 的优越性, 该指南对于奥妥珠单抗的治疗相关推荐较少, 期待后续指南更全面的更新, 指导临床应用。在后线复发中, 单药治疗是一种公认的姑息治疗的选择[III, C]^[6], 旧版指南为[II, B]^[34], 可能由于新药种类的增多、临床试验的开展等相关。

3.2.4 二线维持/巩固 复发难治性患者在接受挽救化疗后获得 CR 或 PR 后, 建议每 3 个月进行利妥昔单抗维持治疗一次, 仍能够改善 PFS 和 OS[I, A]^[35], 但对于在第一个维持期内复发的患者, 二线维持治疗可能不宜应用[IV, D]^[6]。

使用自体或异体造血干细胞移植是有争议的。首次复发后对化疗敏感再次缓解的患者, 可酌情选用自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT), 但不作为常规推荐; 既往多个研究显示, 在使用含利妥昔单抗的治疗方案后获得短暂首次缓解的患者, 应用大剂量化疗联合 ASCT, 表现出不错的 PFS 和潜在的 OS 获益^[36-37]。目前倾向认为异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是唯一有望治愈 FL 的方法, 但由于治疗相关病死率显著高于 ASCT, 指南仅推荐在具有较高风险晚期复发或 ASCT 后复发的年轻患者中考虑^[38]。一项 NCCN 数据库回顾性分析发现, ASCT 的 3 年 OS 高于 allo-HSCT(87% vs. 61%)^[39]。随着其他治疗方案的研究与应用, 自体或异体造血干细胞移植在 FL 患者中的应用也呈下降趋势。

4 较新的方法

近些年来, 越来越多的新药和技术, 包括单克隆抗体、免疫调节剂、激酶抑制剂、CAR-T 细胞等, 被用于治疗复发难治性 FL 患者, 该指南对此部分描

述较少。

PI3K 抑制剂 copanlisib 能抑制 PI3K- α 和 PI3K- δ 两种激酶亚型, CHRONOS-3 试验比较了 copanlisib 联合利妥昔单抗对比利妥昔单抗联合安慰剂治疗包括 FL 在内的复发的惰性非霍奇金淋巴瘤^[40], 中位 PFS 从 13.8 个月改善到 21.5 个月, 但 OS 没有改善。目前 Copanlisib 已被批准用于既往至少接受过 2 线治疗的 FL 患者, 由于其不良反应作用, 临床中多考虑用于后线治疗患者。EZH2 是一种导致表观遗传失调的组蛋白甲基转移酶, 大约 20% 的 FL 携带 EZH2 的激活突变, 促进淋巴瘤增殖和免疫逃避。Tazemetostat 是一种 EZH2 的口服抑制剂, 一项随机研究入组了 1-3b 级 FL 至少 2 线全身治疗后复发的患者^[41], 分为 EZH2 突变组和 EZH2 野生组, ORR 为 69% vs. 35%, DOR 为 10.9 个月 vs. 13 个月, 中位 PFS 为 13.8 个月 vs. 11.1 个月。结果显示, 2 组反应率可能相似^[42]。美国 FDA 批准用于无论 EZH2 突变状态的 2 线治疗后复发或难治性 FL 的患者, 无满意的替代治疗方案时。嵌合受体 T 淋巴细胞 (CAR-T 疗法) 在研究中获得了令人满意的数据。目前有 2 种抗 CD19 CAR-T 细胞产品被美国 FDA 批准用于治疗复发/难治性滤泡性淋巴瘤-tisagenlecleucel (tisa-cel) 和 axicabtagene ciloleucel (axi-cel)。在经典的 ZUMA-5 试验和 ELARA 试验中, 接受过至少 2 线治疗的 FL 患者接受淋巴清除后进行 axi-cel/tisa-cel 的回输^[43], ORR 为 85%~95%, CR 为 69%~80%。最常见的 3 级及以上的不良事件是血细胞减少(70%)。因此, 该指南指出 CD19 特异性 CAR-T 治疗可导致复发 FL 的长期缓解, 并推荐其在惰性淋巴瘤中的应用仅限于对预后不良的难治性疾病或复发患者的临床试验[IV, B]^[6]。CAR-T 产品的选择依赖于医疗机构的条件和经验, 多项研究正在进行中。抗体偶联药物 (polatuzumab vedotin) 以及双特异性抗体 (BiTE) 在复发 FL 的研究数据中均显示了较好的活性^[44-45], 不良反应可控, 相关研究仍在进行中, 目前尚无 FDA 批准的 FL 适应证。

5 总 结

FL 是最常见的惰性 B 细胞淋巴瘤, 对于多数患者来说, 该病是无法治愈的且反复复发的。指南的推荐及更新帮助更好的规范了 FL 的诊断与治疗。但该指南在优质药物的推荐仍存在滞后性 (如奥妥珠单抗), 也期待越来越多的分子靶向治疗和免疫疗法等新药用于 FL 的治疗, 提高临床获益, 改善

患者预后,在今后的指南中提供更好的循证依据。

[参考文献]

- [1] Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.
- [2] Ladetto M, Dreyling M. EHA endorsement of esmo clinical practice guidelines for newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(5): e559.
- [3] Freedman AS. Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma[J]. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program*, 2005, 2005: 314-320.
- [4] Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(17): 2426-2433.
- [5] Juweid ME, Mueller M, Alhourri A, et al. Positron emission tomography/computed tomography in the management of Hodgkin and B-cell non-Hodgkin lymphoma: An update[J]. *Cancer*, 2021, 127(20): 3727-3741.
- [6] Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 298-308.
- [7] 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]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27): 4555-4562.
- [8] Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy[J]. *Blood*, 2018, 132(1): 49-58.
- [9] Lockmer S, Ren W, Brodtkorb M, et al. M7-FLIPI is not prognostic in follicular lymphoma patients with first-line rituximab chemo-free therapy[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(2): 259-267.
- [10] Huet S, Tesson B, Jais JP, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(4): 549-561.
- [11] Stevens WBC, Los-de Vries GT, Langois-Jacques C, et al. Genetic and microenvironment features do not distinguish follicular lymphoma patients requiring immediate or deferred treatment[J]. *Hemasphere*, 2023, 7(4): e863.
- [12] Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(21): 4643-4651.
- [13] Rajamäki A, Kuitunen H, Sorigue M, et al. FDG-PET/CT-guided rebiopsy may find clinically unsuspected transformation of follicular lymphoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(1): 407-411.
- [14] Merryman RW, Michaud L, Redd R, et al. Interim positron emission tomography during frontline chemoimmunotherapy for follicular lymphoma[J]. *Hemasphere*, 2023, 7(2): e826.
- [15] Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials[J]. *Blood*, 2022, 139(11): 1684-1693.
- [16] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lympho care study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23): 2516-2522.
- [17] Hoskin P, Popova B, Schofield O, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 332-340.
- [18] 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(29): 2918-2925.
- [19] Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2003, 362(9383): 516-522.
- [20] Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 424-435.
- [21] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-line treatment of patients with indolent non-hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the bright 5-year follow-up study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 984-991.
- [22] Galusic D, Basic-Kinda S, Pijuk A, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab-chemotherapy combinations in front-line treatment of follicular non-hodgkin lymphoma during the COVID-19 pandemic: a study of krohem, the croatian cooperative group for hematologic diseases[J]. *Hemasphere*, 2022, 6(12): e807.
- [23] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1331-1344.
- [24] 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)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2806-2812.
- [25] Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 934-947.

- [26] Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study[J]. *Blood*, 2022, 139(15): 2338-2346.
- [27] 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, randomised controlled trial[J]. *Lancet* (London, England), 2011, 377(9759): 42-51.
- [28] Shadman M, Li H, Rimsza L, et al. Continued excellent outcomes in previously untreated patients with follicular lymphoma after treatment with CHOP plus rituximab or CHOP plus (131) I-tositumomab: long-term follow-up of phase III randomized study SWOG-S0016[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(7): 697-703.
- [29] Radford J, Davies A, Cartron G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000) [J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1137-1143.
- [30] Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2259-2266.
- [31] 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3635-3640.
- [32] 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]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14): 1188-1199.
- [33] 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[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(8): e429-e437.
- [34] Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v83-v90.
- [35] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(23): 1799-1806.
- [36] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the german low grade lymphoma study group[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(6): 1172-1179.
- [37] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national lymphocare study and center for international blood and marrow transplant research analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(6): 1163-1171.
- [38] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party[J]. *Haematologica*, 2013, 98(7): 1014-1021.
- [39] 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 [J]. *Cancer*, 2013, 119(20): 3662-3671.
- [40] Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 678-689.
- [41] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11): 1433-1442.
- [42] Proudman DG, Gupta D, Nellesen D, et al. Tazemetostat in relapsed/refractory follicular lymphoma: a propensity score-matched analysis of E7438-G000-101 trial outcomes [J]. *Oncotarget*, 2022, 13: 677-683.
- [43] Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 91-103.
- [44] Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS) [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(5): e254-e265.
- [45] Diefenbach C, Kahl BS, McMillan A, et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8(12): e891-e901.

(本文编辑:杜媛鲲)