



A folliculáris lymphoma ellátásának helyzete Magyarországon 2025-ben

Jóna Ádám^{1*} , Masszi András² és Borbényi Zita³

¹ Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Tanszék, Hungary

² Országos Onkológiai Intézet, Hematológia és Lymphoma Osztály, Hungary

³ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Centrum, Hungary

Beérkezett: 2025. október 27. – Elfogadva: 2025. november 17.

A folliculáris lymphoma (FL) a nyugati világban a második leggyakoribb B-sejtes non-Hodgkin lymphoma (NHL), amelyet indolens, krónikus lefolyás, valamint a remissziók és relapszusok váltakozása jellemez. A betegség molekuláris szinten heterogén, fő patogenetikai eseménye a t(14;18)(q32;q21), amely a BCL2 onkogén antiapoptotikus túlexpresszióját eredményezi. Az esetek mintegy 25%-ában az EZH2 gén funkciónyerő mutációja is hozzájárul az epigenetikai eltérésekhez. A diagnózis szövettani és immunfenotípus vizsgálattal (CD10+, CD20+, BCL2+) történik. A stádium besorolásban (Lugano klasszifikáció) és a terápia hatékonyságának értékelésében a PET/CT kulcsfontosságú. A túlélés előrejelzésében a klasszikus FLIPI/FLIPI2 indexek mellett a 24 hónapon belüli progresszió (POD24) kiemelten fontos. A terápiás stratégia a tumortömeg alapján differenciálódik: lokalizált esetekben az érintett mezős sugárkezelés (ISRT), míg kiterjedt betegség esetén az anti-CD20 antitestet tartalmazó immunkemoterápia (pl. R-CHOP, R-B) a standard, melyet rituximab fenntartó kezelés követhet. Relabáló/refrakter (R/R) FL-ben a kezelési spektrum magában foglalja nagy rizikójú és kemoszenzitív esetekben az autológ őssejt-transzplantációt, a kemoterápia-mentes megközelítéseket, mint a lenalidomid-rituximab (R2) kombináció, illetve T-sejt-moduláló eljárások, mint a bispecifikus antitesteket (pl.: mosunetuzumab, epcoritamab) és a nagy hatékonyságú CAR-T-sejtes terápiákat.

KULCSSZAVAK

folliculáris lymphoma, Lugano klasszifikáció, prognózis, kezelés, autológ őssejt transzplantáció, bispecifikus antitestek

The status of follicular lymphoma care in Hungary in 2025

Follicular lymphoma (FL) is the second most common B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) in the Western world, characterized by an indolent, chronic course and alternating periods of remission and relapse. The disease is heterogeneous at the molecular level, with the main pathogenetic event being the t(14;18)(q32;q21), which results in the antiapoptotic overexpression of the BCL2 oncogene. In about 25% of cases, a gain-of-function mutation in the EZH2 gene also contributes to the epigenetic abnormalities. Diagnosis is made by histological and immunophenotypic examination (CD10+, CD20+, BCL2+). PET/CT is crucial in staging (Lugano classification) and evaluating the effectiveness of therapy. In addition to the classic FLIPI/FLIPI2 indices, progression within 24 months (POD24) is of paramount importance in predicting progression-free survival. The therapeutic strategy is differentiated based on tumor mass: in localized cases, targeted field radiotherapy (ISRT) is the standard, while in extensive disease, immunochemotherapy containing anti-CD20 antibodies (e.g. R-CHOP, R-B) is the standard, which may be followed by rituximab maintenance therapy. In relapsed/refractory (R/R) FL, the treatment spectrum includes autologous stem cell transplantation in high-risk and chemosensitive cases, chemotherapy-free approaches such as the lenalidomide-rituximab (R2) combination, T-cell modulating therapies such as bispecific antibodies (e.g. mosunetuzumab, epcoritamab), and highly potent CAR T-cell therapies.

KEYWORDS

follicular lymphoma, Lugano classification, prognosis, treatment, autologous stem cell transplantation, bispecific antibodies

BEVEZETÉS

A folliculáris lymphoma (FL) a második leggyakoribb B-sejtes non-Hodgkin lymphoma (NHL) a nyugati világban, amely a nyirokcsomók csíracentrumából indul ki. Az indolens lymphomák prototípusa, krónikus lefolyás jellemzi, a kezelés során remissziók és relapszusok váltják egymást, és jelen tudásunk szerint, hagyományos immunkemoterápiával, előrehaladott stádiumban nem gyógyítható. Kockázati tényezőt jelent, hogy agresszív lefolyású diffúz nagy B-sejtes lymphomába (DLBCL) transzformálódhat [1].

A betegség klinikailag és molekulárisan is rendkívül heterogén, vannak betegek, akiknél évekig jól kontrollálható, míg másoknál agresszív, kemorezisztens forma alakul ki. Az anti-CD20 antitest, rituximab széles körű alkalmazása jelentősen javította a túlélést, de a betegek mintegy 20%-ánál agresszív lefolyásra, refrakteritásra vagy szövettani transzformációra lehet számítani [2].

A lassú progresszió miatt a betegek többségénél diagnózisukkor már kiterjedt a betegség. A kezelési indikáció figyelembe veszi a betegség kiterjedését, aktivitását, valamint a beteg biológiai korát, társbetegségeit és a terápiás lehetőségeket. A prognosztikai rendszerek segítenek a betegek kimenetelének előrejelzésében és a terápia tervezésében [3].

Epidemiológia

Az FL a hematológiai malignitások 5%-át, az összes NHL eset 20–25%-át teszi ki. Az indolens lymphomák 70%-a FL. Európában a megbetegedés incidenciája 2,18 eset 100 000 főre vetítve évente, ami a nyugati világban jellemző évi 2–4/100 000 fős esetszámnak felel meg [4]. Magyarországon az új FL-betegek száma szakértői becslés szerint 250 lehet évente, pontos esetszám nem áll rendelkezésre. A betegség leginkább a kaukázusi populációban gyakori, míg az ázsiai és afrikai populációkban ritkább. A megbetegedés az idősebb korosztályt érinti, a medián életkor 60–65 év, az életkor előrehaladtával az incidencia emelkedik. Enyhe férfi

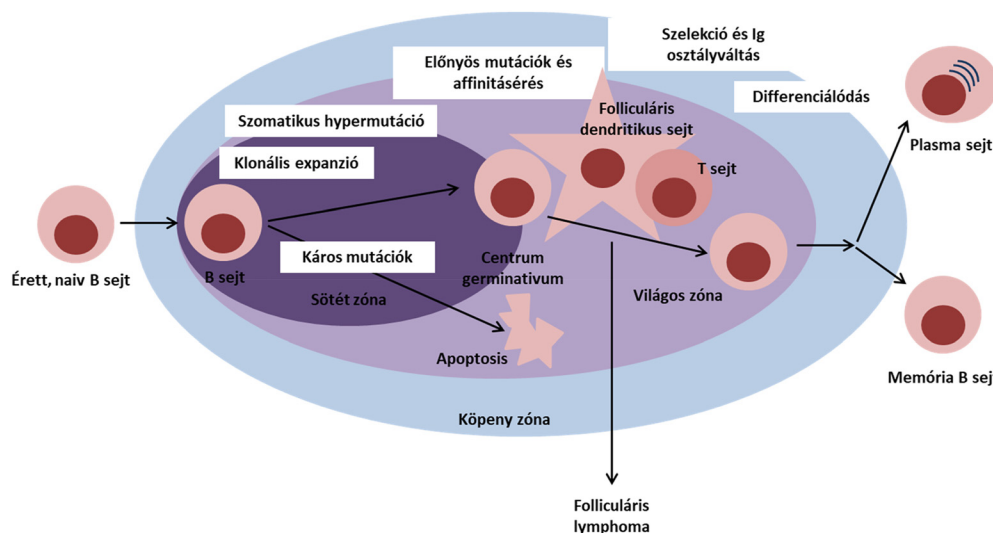
dominancia figyelhető meg, a nemek közti megoszlás 1,2:1 [5]. Számos kockázati tényező köthető az FL kialakulásához, többek között: kémiai ágensek, például mezőgazdasági peszticidek, bizonyos vírusos infekciók, mint a HIV, HTLV-1, Epstein-Barr-vírus és a hepatitis C vírus, autoimmun megbetegedések, mint a rheumatoid arthritis, lupus erythematosus és a gyulladásos gasztrointesztinális megbetegedések [6].

Pathogenezis, klasszifikáció

Az FL egy germinális centrum (GC) eredetű hematológiai malignitás, amely a nyirokcsomókban alakul ki. A daganat kialakulása a normál GC-reakciót kísérő DNS-károsodások, valamint a klonális evolúció során szerzett genetikai eltérések eredménye. A GC-ban normális körülmények között az antigénnel aktivált B-sejtek proliferálnak, szomatikus hipermutáció és affinitásérésen mennek keresztül, aminek során az aktiváció-indukált citidin deamináz enzim által indukált DNS-törések keletkeznek [7] (1. ábra).

A FL-es esetek 85–90%-ában a t(14;18)(q32;q21) reciprok transzlokáció a domináns genetikai esemény. Ez a transzlokáció a BCL2 onkogén túlexpresszióját eredményezi, amely egy antiapoptotikus fehérje. A BCL2 túlműködése szelekciós előnyt biztosít a GC B-sejtek számára, mivel csökkenti az apoptotikus jelátvitelt. Ennek eredményeképpen ezek a prekursor sejtek képesek ismételtén visszajutni a GC-ba, további mutációkat szerezve. A klonális evolúció végül a FL sejtek kialakulásához vezet, amelyek szerteágazó szerzett mutációi hozzájárulnak a későbbi relapszusokhoz és a DLBCL-be történő szövettani transzformációhoz [9].

Az FL-betegek mintegy 25%-ánál az EZH2 gén funkciónyerő mutációja is megfigyelhető. Az EZH2 egy hiszton-metiltranszferáz, amely a B-sejt differenciálódásban játszik szerepet. A mutáció hatására a hiszton metiláció hibássá válik, ami epigenetikai eltérésekhez vezet. Bár a t(14;18) és az EZH2 mutációk nem kizárólagosan a FL-re jellemzőek, a diagnózis megerősítésében jelentős szerepet játszanak [10].



1. ábra. Georgiou G. et al. Nat. Biotechnology 2014 [8] alapján adaptált ábra a folliculáris lymphoma sematizált patogeneziséről

Az FL szövettani besorolása a 2022-es WHO-klasszifikáción alapul, és elsősorban a centroblastok számán alapszik. A neoplasztikus follikulusok gyakran csökkent köpeny zónával rendelkeznek, és centrocyták, valamint centroblastok keverékéből állnak. A nem-malignus sejtek, mint a makrofágok, T-sejtek és follikuláris dendritikus sejtek, szintén jelen vannak a tumoros területek körül. A diffúz, centroblastokból álló területek hasonlítanak a DLBCL-ben látottakra [11].

A grádus-besorolás (grading) a nagy felbontású látómezőként (high-power field, HPF) látható centroblastok száma alapján történik [12] (Berard-skála):

Szövettani grádus	Centroblastok száma / HPF
1	0–5
2	6–15
3a	> 15, centrocyták is jelen vannak
3b	> 15, összefüggő centroblast mezők

A grade 3b altípusnak különösen rossz a prognózisa, mivel szövettani megjelenésében és terápiás válaszában is a DLBCL-hez hasonlít.

A legutóbbi WHO-besorolás a grade 1–3a betegséget összefoglalóan klasszikus follikuláris lymphomának (cFL), a grade 3b-t pedig follikuláris nagy B-sejtes lymphomának nevezi (FLBL).

Pathológiai variánsok

Az in situ follicularis neoplasia (ISFN) nagymértékben tartalmaz BCL2-transzlokált B-sejteket, de a nyirokcsomókban az egyéb diagnosztikus markerek hiányoznak. Az ISFN ugyan progrediálhat FL-ba, de ennek a kockázata relatíve alacsony [13].

A gyermekkori típusú FL-nál hiányzik a t(14;18) transzlokáció, prognózisa jó [14].

A duodenális típus esetében főként a vékonybélben a mucosát és a submucosát érintő polypoid léziók formájában jelentkezik. Ebben az esetben csak obszerválni kell a beteget, mert leggyakrabban spontán regresszió várható [15].

A leukémiás vérképpel jelentkező esetek szintén ritka klinikai variánsnak számítanak, amelyek rosszabb prognózissal járhatnak [16].

Klinikai megjelenés, diagnosztika

Az FL klinikai megjelenését jellemzően fájdalommentlan perifériás lymphadenopathia jelenti, elsősorban a nyaki, axilláris és inguinális/femorális régiókban. Bár a mediastinális és hilaris érintettség gyakori, a kiterjedt tumoros térfoglalás ritka. A betegek többségénél a megnagyobbodott nyirokcsomók akár spontán regressziót is mutathatnak [17].

A betegek kevesebb mint 20%-ánál fordulnak elő úgynevezett B-tünetek (láz, éjszakai izzadás, hat hónapon belüli, több mint 10%-os testtömeg-vesztés). Az FL-re specifikus laboratóriumi eltérés nincs, azonban a csontvelői érintettség az esetek 70–80%-ában előfordul, ami enyhe cytopeniát okozhat. A megnövekedett tumortömeggel gyakran együtt

járó, de nem specifikus laboratóriumi marker a laktát dehidrogenáz (LDH), valamint a béta-2-mikroglobulin (B2M) szintje, melyek független prognosztikai értékkel bírnak. A szolid szervek extranodális infiltrációja ritkán fordul elő.

A diagnózis alapja az érintett nyirokcsomó vagy szövettömeg biopsziája, amelyet szövettani, morfológiai és immunhisztokémiai vizsgálat követ. Az optimális mintagyűjtés lehet vastag tű biopszia vagy sebészi nyirokcsomó-eltávolítás. Mindkettő mellett szólnak érvek, de valószínűleg az adott intézeti gyakorlatot a praktikum alakítja. Törekedni kell arra, hogy a beteg számára a legkisebb megterhelést nyújtó, de gyors és pontos eredményt biztosító eljárás legyen. A finomtű biopszia (FNA) nem elegendő a diagnózis felállításához. A csontvelő-biopszia fontos lehet a staging (stádiumbesorolás) és a prognózis meghatározása szempontjából, és bizonyos esetekben (pl. nagymértékű műtéti megterheléssel járó mintavétel esetén) alternatívát jelenthet [18].

Az FL immunfenotípusa tipikusan CD10+, CD20+, BCL2+, BCL6+, CD5–, CD43– és Cyclin D1–. Ez az immunfenotípus segít a differenciáldiagnózisban más CD20+ kis B-sejtes limfómáktól, mint például a köpenysejtes lymphoma (MCL) vagy a kis lymphocytás lymphoma/krónikus limfoid leukémia (SLL/CLL). A Ki67 proliferációs index korrelál a szövettani grádussal, és a 30% feletti érték agresszívabb viselkedésre utalhat. A t(14;18) transzlokáció – amelyért a BCL 2 gén felelős – igazolása megerősíti a diagnózist és hasznos lehet a betegség követésében, bár hiánya nem zárja ki a FL fennállását [19].

A betegségkövetés magában foglalja a teljes vérképet, a keringő daganatsejtek áramlási citometriás vizsgálatát, valamint a prognosztikai markerek (LDH, béta-2-mikroglobulin) szintjének ellenőrzését. A kezelés tervezése előtt a víruszserológiai vizsgálatok (különösen a hepatitis B és C vírus) elvégzése elengedhetetlen. Az FL kórlefolyása során szövettani transzformáció történhet, leggyakrabban DLBCL irányába. Ennek igazolásához rebiopszia szükséges, amely során klonális összefüggést kell kimutatni a FL és az agresszív lymphoma között, gyakran olyan genetikai eltérések kíséretében, mint a MYC transzlokáció vagy a TP53 mutáció [20].

Stádiumbesorolás

Az FL diagnózisához és a kezelési stratégia kialakításához elengedhetetlen a betegség stádiumának pontos meghatározása. Erre a célra a módosított Ann Arbori-klasszifikációt, a Lugano klasszifikációt alkalmazzák. A pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia (PET/CT) kulcsfontosságú szerepet játszik ebben a folyamatban, mivel az FDG-avid lymphomák (fluorodeoxiglükóz felvételére hajlamos lymphomák) kiterjedésének felmérésére, a stádium besorolásra (staging), valamint a terápia hatékonyságának értékelésére (response assessment) is kiválóan alkalmas [21].

A PET/CT kiemelkedő szenzitivitása révén hatékonyabban azonosítja az extranodális manifesztációkat a korábban standardnak számító diagnosztikus CT-hez képest.

Magas grádusú lymphomák (például Hodgkin lymphoma, DLBCL) esetében a PET/CT a stádiumfelmérés során rutinszerűen alkalmazott csontvelőbiopsziát is kiválthatja, ezzel csökkentve a beteg számára a feleslegesen kellemetlen beavatkozások számát [22], illetve utalhat az agresszív lymphoma jelenlétére, illetve transzformáció jelenlétére is utalhat a magasabb SUVmax értékek jelenléte. FL esetén nem megalapozott a csontvelővizsgálat elhagyása PET/CT vizsgálat elvégzése esetén sem, különösen korai stádiumban (1. táblázat).

Prognosztikai faktorok és modellek

A prognosztikai faktorok vizsgálatának fő célja, hogy olyan független változókat azonosítsunk, amelyek korrelálnak a betegség várható kimenetelével.

Az eredeti Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) a következő öt kockázati tényezőt használja: életkor ≥ 60 év, Ann Arbor III/IV. stádium, hemoglobin $<120 \text{ g L}^{-1}$, > 4 nyirokcsomó régió érintettsége, és szérum LDH $>$ normál felső határa. Ezen index alapján a betegeket alacsony, közepes és magas kockázatú csoportokba sorolják [24].

A FLIPI kritikájaként említhető, hogy még a rituximab era előtt készült, illetve retrospektív elemzésen alapul. Ezen

változtattak a következőkben: A Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 a FLIPI-t finomítja, a szérum LDH helyett a B2M normál felső határát használja, amelyet a modern terápiák mellett specifikusabbnak és érzékenyebbnek tartanak a daganatterhelésre és a sejtcsereire vonatkozóan. Egy validáló vizsgálat szerint a FLIPI2 hatékonyan választotta szét a betegeket, szignifikáns különbséget mutatva az 5 éves progressziómentes túlélés (PFS) arányában a kockázati csoportok között [25] (2. táblázat).

A PRIMA Prognostic Index-et (PRIMA-PI) olyan betegek számára fejlesztették ki, akik rituximab-tartalmú kemoimmunoterápiát kaptak. A PRIMA-PI indexnél a $\beta 2$ -mikroglobulin $>3 \text{ mg L}^{-1}$ értékét és a csontvelő-érinthezetséget kell figyelembe venni, amely így három rizikó kategóriát különböztet meg [26].

Azok a betegek, akiknél a betegség a diagnózis után 2 éven belül progrediált (korai relapszus) (POD24 (Progression of Disease Within 24 Months)), szignifikánsan rosszabb túlélési arányokkal rendelkeztek. A 2 éven belüli relapszus erős, független előrejelzője a kedvezőtlen teljes túlélésnek [27].

A molekuláris és hisztológiai markereket használó modellek közül az m7-FLIPI [28] a FLIPI2 klinikai paramétereit genetikai mutációs státusszal egészíti ki, és 7 mutációt (pl. EZH2, ARID1A) integrál a kockázati rétegzés további finomítása érdekében. Az m7-FLIPI nagyobb prognosztikai pontosságot mutatott, mint a FLIPI önmagában, és hatékonyan rétegezte a betegeket a kezelési kudarc kockázata alapján. Az EZH2 gén genetikai elváltozásai agresszívebb klinikai lefolyással járnak [29].

A terápia hatékonyságának értékelése, a válaszértékelés során a Deauville kritériumrendszer alapján a PET/CT segít megkülönböztetni az aktív daganatszövetet az elhalt, heges vagy fibrotikus szövetről [30]. Follicularis lymphoma esetében az interim PET/CT haszna kérdéses, de jelenleg inkább több adat szól a vizsgálat prediktív értéke mellett [31, 32], a restaging vizsgálat azonban egyértelműen igazoltan prognosztikus értékkel bír. Relapszus vagy progresszió esetén a vizsgálat lehetővé teszi a rebiopszia optimális helyének kijelölését (3. táblázat).

A prognosztikai indexek széles körű alkalmazása ellenére korlátok mutatkoznak az FL klinikai heterogenitásának teljes körű megragadásában, mivel egyes betegek betegsége évtizedekig indolens lefolyású lehet anélkül, hogy kezelésre lenne szükség, míg másoknál agresszívebb, a standard terápiákra refrakter betegség figyelhető meg [33].

1. táblázat. Lugano klasszifikáció, lymphomák stádiumbesorolása [23]

Stádium	Érintettség	Extranodális státusz
Lokalizált betegség		
I. stádium	Egyetlen nyirokcsomó-regió érintett	Egyedüli extranodális lézió nyirokcsomó érintettség nélkül
II. stádium	Két vagy több nyirokcsomó-regió érintettsége a rekeszizom egyik oldalán	I. vagy II. stádiumú betegség ráterjedéssel extranodális érintettséggel
II. stádium bulky	II. stádium bulky tumoral	–
Kiterjedt betegség		
III. stádium	Nyirokcsomó-érintettség a rekeszizom mindkét oldalán	–
IV. stádium	Diffúz vagy disszeminált betegség, nem ráterjedésből fakadó extranodális érintettséggel	–
A vagy B jelölés	A B-tünetek hiánya (A) vagy megléte (B)	
X jelölés	Bulky betegség: összefüggő nyirokcsomó érintettség, melynek átmérője a 10 cm -t vagy a thoracalis gerincszakasz szintjében a mellkas haránt átmérőjének $1/3$ -át meghaladja	

2. táblázat. A leggyakrabban használt prognosztikai rendszerek folliculáris lymphomában

FLIPI-1	FLIPI-2
Életkor >60 év	Életkor > 60 év
III./ IV. stádium	Csontvelői érintettség
Hgb $< 120 \text{ g L}^{-1}$	Hgb $< 120 \text{ g L}^{-1}$
LDH-szint emelkedett	B2M emelkedett
Érintett nyirokcsomók száma > 4 db	Érintett nyirokcsomó átmérője $> 6 \text{ cm}$

3. táblázat. Az ötpontos Deauville kritériumrendszer [30]

1. Nincs fokozott FDG-felvétel	PET negatív
2. Az FDG-felvétel a mediastinalis vértartalom (MBP) aktivitásával egyenlő vagy kisebb	
3. Az FDG-felvétel a MBP aktivitását meghaladja, de a májé nem	
4. Az FDG-felvétel a májaktivitást meghaladja	PET pozitív
5. Az FDG felvétel a májaktivitást jelentősen meghaladja (> 2–3x) és/vagy új lézió megjelenése	

Kezelés

Az FL jellemzője, hogy igen változatos klinikai megjelenéssel kerül felismerésre, illetve a betegek egy része tünetmentes, ezért a kezdeti terápiás stratégiák nagymértékben eltérhetnek egymástól. A legtöbb betegnél lassan növekvő lymphadenopathiáként jelentkezik a betegség, ebben az esetben a diagnózis felállításakor a Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) kritériumok határozzák meg, hogy szükséges-e a terápia elindítása [34]. Az FL kezelési stratégiáját a betegség stádiuma és tumortömege (tumor load) határozza meg. A kezelés célja a progressziómentes túlélés (PFS) meghosszabbítása és a relapszusok előfordulásának minimalizálása [35] (4. táblázat).

Egy másik hasonló kritérium-rendszer a BNLI (British National Lymphoma Investigation) [36, 37] (5. táblázat)

Lokalizált betegség (I–II. stádium). A betegek 10–20%-ánál a FL lokalizált, korai stádiumban (I–II.) kerül diagnosztizálásra. A modern technikákkal a korábbiakhoz képes kisebb volumenben alacsonyabb összdózisokkal biztonságosan lehet a sugárterápiát alkalmazni. A preferált kezelési megközelítés a 24–32 Gy **érintett mezős sugárkezelés (ISRT)**,

4. táblázat. A GELF kritériumrendszer

- | |
|--|
| a) A legnagyobb nyirokcsomó mérete > 7 cm |
| b) Legalább három érintett nyirokrégió meghaladja a 3 cm-t |
| c) Szisztémás tünetek jelenléte |
| d) Pleuralis vagy peritoneális serosa infiltráció |
| e) Jelentős lépmegnagyobbodás |
| f) Egyéb szervek kompressziója |
| g) Leukémia vagy cytopenia |

5. táblázat. A BNLI kritériumrendszer

British National Lymphoma Investigation

Pruritus vagy B-tünetek jelenléte
Hirtelen progresszió az elmúlt 3 hónapban
Életet veszélyeztető szervinfiltráció
A csontvelői érintettség eredményeként jelentős csontvelő-depresszió (Hgb <100 g L⁻¹, csökkent fvs, csökkent thrombocytaszám)
Lokalizált csont laesio
Veseérintettség
Macroscopicus májérintettség

amely az esetek mintegy 50%-ában hosszú távú, komplett metabolikus remissziót (KMR) eredményezhet. Ha a beteg általános állapota nem teszi lehetővé a sugárkezelést, vagy az súlyos mellékhatásokkal járna, a „figyelő várakozás” vagy a rituximab monoterápia is megfontolható, bár ez utóbbinak nincs európai indikációja. Magas tumor terhű, de lokalizált esetekben, ahol a sugárkezelés nem alkalmazható (pl. tüdő vagy máj érintettsége), a kiterjedt betegség kezelési protokolljai válhatnak indokolttá [38].

Kiterjedt betegség (III–IV. stádium) és magas tumorterher.

A betegek döntő többségében (70–80%) a FL előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. A betegek 10–20%-a esetén GELF kezelési kritérium nem teljesül, a kezelés megkezdése nem szükséges, akkor a „figyelő várakozás” (‘watch and wait’) stratégiáját választjuk [39]. A betegek nagyobb részénél a kombinált immunkemoterápia jelenti a gold standard kezelést. Az anti-CD20 monoklonális antitest hozzáadása a kemoterápiás protokollokhoz szignifikánsan javította a terápiás válaszarányt, a PFS-t és a teljes túlélés (OS). A leggyakrabban alkalmazott protokollok a következők: **R-CVP**: rituximab, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon. **R-CHOP**: rituximab, ciklofoszfamid, vinkrisztin, doxorubicin, prednizolon. 3-as grádusú betegeknél 21 naponként, 6-8 ciklusban adható, amit 2 évig tartó, kéthavonta adott rituximab fenntartó kezelés követ, ami a PFS-t mintegy 20%-kal javítja [40]. **Rituximab-bendamustin (RB)**: az előzőekkel összehasonlítható hatékonyságú, de kevésbé toxikus, és nem okoz alopeciát. A vizsgálatok szerint a RB hosszabb PFS-t és a következő kezelésig eltelt időt (TTNT) biztosít az R-CHOP-hoz képest, azonban OS előnnyel nem járt. Ha egyéb tényező nem indokolja, a korábbi besorolás szerinti grade 1–2 betegségénél RB protokollt választunk Pneumocystis és herpes virus profilaxis mellett, grade 3a betegségénél R-CHOP-t. A bendamustin szélesebb körű bevezetése óta R-CVP ritkán fordul elő, de lehet olyan beteg, akinek a bendamustin fokozott infekciós rátája miatt R-CVP-t adnánk. A fenntartó kezelés megközelítése intézményenként eltérő lehet, ugyanis a bemutatott túlélési előny ellenére figyelembe kell venni a beteg esetleges cytopeniáját, fertőzésre való hajlamát, valamint a járványhelyzet alakulását, amelynek megfigyelésére a COVID-érában bőven volt alkalmunk.

Idős betegeknél (65 év felett) a kemoterápiát követően granulocytá kolónia stimuláló faktor (G-CSF) profilaxis alkalmazható, naponta vagy lázas neutropenia szekunder profilaxisában egyszeri pegilált formában [41].

Nagy rizikójú betegeknél lehetőség van egy másik anti-CD20 antitest, az **obinutuzumab** alkalmazására is, kemoterápiával kombinálva (pl. G-CHOP). A GALLIUM vizsgálatban az obinutuzumab alapú kezelés jobb PFS-t mutatott (80,0% vs. 73,3%), de az OS-ben nem volt különbség, és gyakrabban okozott súlyos mellékhatásokat [42].

Kiterjedt betegség – alacsony tumorterher. A lassú progresszió és a hosszú medián túlélési idő miatt az alacsony tumorterhű, tünetmentes betegeknél megfontolandó a kezelés halasztása, a „figyelő várakozás” stratégiája mellett.

Alternatív megoldás a rituximab monoterápia, amely átlagosan 8 évvel késleltetheti a következő kezelés szükségességét [38].

Relabáló/refrakter betegek kezelése

Bár az FL első vonalbeli kezeléseire magas kezdeti válaszarány jellemző, a betegség természetéből adódóan a betegek élete során ismételt relapszusok várhatók. A terápiás vonalak számával a remisszió tartóssága általában folyamatosan csökken [43].

Relapszus vagy progresszió esetén elengedhetetlen a megerősítő nyirokcsomó biopszia elvégzése, mivel ez lehetővé teszi a szövettani transzformáció kizárását [44].

A többvonalbeli kezelés kiválasztása számos tényezőtől függ, mint a korábbi kezelések hatékonysága és a válasz tartóssága, valamint a relapszuskor észlelt betegség kiterjedése.

Másodvonaltól

Lokalizált, tünetes betegség esetén kis dózisu érintett mezős irradiáció is szóba jöhet [45].

Korai (24 hónapon belüli – POD24), kiterjedt relapszus esetén a tumorteher mértéke segíti a döntést. Nagy tumorteher, nagy rizikó (FLIPI, POD24, extranodális betegség, magas SUVmax) vagy bulky betegség és megfelelő életkor (<70 év, de jó biológiai állapot esetén akár <75 év) illetve jelentős társbetegségek hiánya esetén **középdózisu kezelés** (R-DHAP, R-ICE) és kemoszenzitivitás esetén **autológ őssejt-transzplantáció** elvégzése jön szóba [46]. A transzplantáció előtt fontos a kezelésre adott válasz pontos megítélése, mivel tartós válasz csak KMR esetén várható [47].

Az első vonalbeli kezeléshez illesztve **obinutuzumab-bendamustin** kombinációja is szóba jön másodvonaltól [48]. Hatékonyságát a GADOLIN, III. fázisú tanulmány során vizsgálták, a kísérleti kar a medián PFS-t nem érte el 21,9 hónapos medián követési idő alatt, a kontroll csoportnál ez 14,9 hónapnak bizonyult. Az obinutuzumab-bendamustin kombinációja, amelyet obinutuzumab fenntartó kezelés követ, hatékonyabbnak bizonyult a bendamustin monoterápiánál a rituximab-refrakter FL betegeknél, kezelhető toxicitási profil mellett.

Ezzel szemben alacsonyabb tumorteherrel relabáló betegeknél kevésbé intenzív kezelések (pl. rituximab monoterápia vagy immunmoduláns kezelések) is hatékonyak lehetnek.

Az elmúlt években előtérbe kerültek a kemoterápiamentes terápiák. Az AUGMENT vizsgálat során vizsgált lenalidomid hozzáadása a rituximabhoz (**R²**) szignifikánsan növeli a válaszarányt (84% vs. 71%) és a medián PFS-t (39,4 hónap vs. 14,1 hónap) első vonalbeli és relabáló/refrakter (R/R) betegek esetében is, elfogadható toxicitási profil mellett, bár a OS-re nem volt hatással [49].

Harmadvonaltól

A célzott terápiás lehetőségek közül a bruton tirozin-kináz (BTK) gátlók közül a **zanubrutinib** az **obinutuzumab** kombinálva szignifikánsan növeli a válaszarányt és a PFS-t [50]. A kombinációt vizsgáló II. fázisú ROSEWOOD

vizsgálatban az ORR 69%-nak (vs. 46%), a medián PFS pedig 28 hónapnak (vs. 10,4 hónap) adódott. Ez az ígéretes válasz azonban nem jellemző a gyógyszercsoport minden tagjára, például ibrutinibbel nem voltak egyértelműen pozitív eredmények [51]. Ugyanakkor kedvező eredményeket értek el ibrutinib-venetoclax kombinációval [52].

A foszfatidil-inozitol 3-kináz (**PIK3**) gátlók, mint az idelalisib és a copanlisib, korábban ígéretesnek tűntek. Magas teljes válaszarányuk ellenére azonban a jelentős toxicitás (neutropenia, transzamináz emelkedés) és az alacsony komplett remisszió (CR) arány miatt azonban 2021–22-ben látványosan visszavonták a törzskönyvi indikációkat, és jelenleg nem javasolt a használatuk az R/R FL kezelésében [53].

Az EZH2-gátló **tazemetostat**, egy epigenetikus regulátort gátló szer, hatékonynak bizonyult, különösen az EZH2-mutált betegeknél (ORR 69%, válasz medián időtartama: 10,9 hónap), de az előny a vad altípusú csoportban is megfigyelhető (ORR 35%, válasz medián időtartama: 13 hónap) [54]. Magyarországon csak klinikai vizsgálatban elérhető kombinációs kezelés részeként.

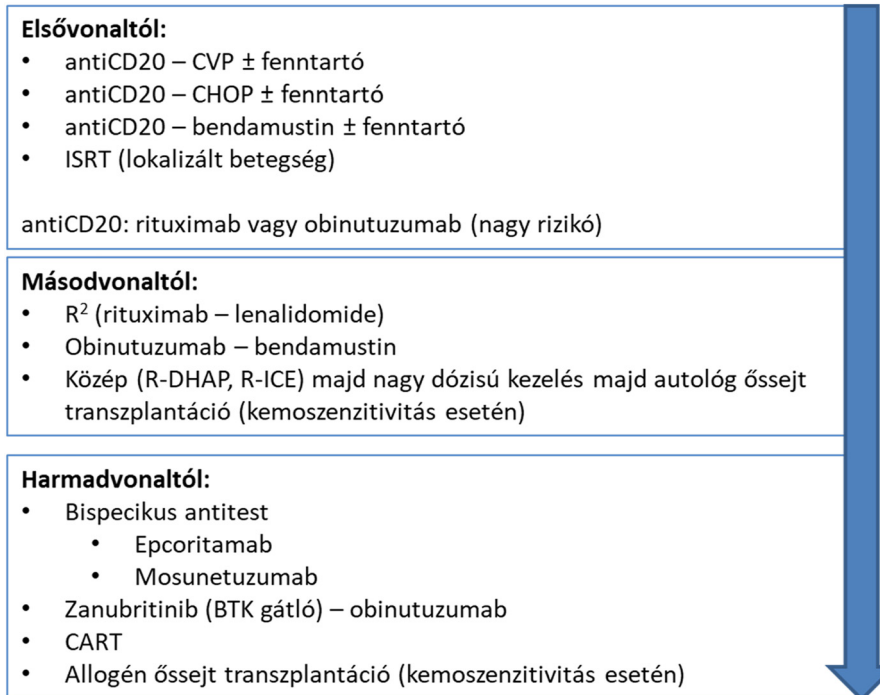
A bispecifikus antitestek a tumorsejtek CD20 és a T-sejtek CD3 antigénjeinek összekapcsolásával aktiválják a T-sejt-mediált citotoxicitást. A komplett remissziós arány akár 73,4% is lehet. Leggyakoribb mellékhatásuk a citokin felszabadulási szindróma [55].

A **mosunetuzumab**, egy CD20 × CD3 bispecifikus monoklonális antitest hatékonyságát egy nyílt, egykarú, multicentrikus, II. fázisú vizsgálat során vizsgálták R/R FL-ben szenvedő betegeknél, akik >2 vonal megelőző kezelést kaptak. Az ORR 80%, a CR arány 60%, a válasz medián időtartama (DoR) 22,8 hónapnak bizonyult, kedvező biztonságossági profil és fix-idejű kezelés és járó betegként való alkalmazás mellett [56].

Az **epcoritamab**, egy másik bispecifikus monoklonális antitest, amelyet szintén egykarú, multicentrikus, nyílt vizsgálat során vizsgáltak, >2 megelőző kezelést kapott R/R FL betegeknél *subcutan* alkalmazás mellett. Az ORR 82%, a CR arány 63%, a medián PFS pedig 16,3% volt, amelyek számszerűen az előzőnél jobb adatok, mindezt kedvező mellékhatás profil mellett [57, 58].

A kiméra antigén receptor (**CAR**) **T-sejtes kezelések** (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel) forradalmi áttörést hoztak. A genetikailag módosított T-sejtek felismerik és elpusztítják a CD19-pozitív tumorsejteket. Bár rendkívül hatékony (ORR: 86–97%, CR arány: 69–94%), a kezelés – hasonlóan a bispecifikus antitestekhez – immunmediált mellékhatásokat (citokin felszabadulási szindróma, neurotoxicitás, ICANS) okozhat, ezért szoros monitorozást igényel [59]. Sajnos Magyarországon a meglévő indikáció ellenére, közfinanszírozott ellátás keretében még nem történt kezelés FL indikációban.

Az **allogén őssejt-transzplantáció** (allo-SCT) potenciálisan kuratív lehetőséget kínál az R/R FL kezelésében a graft-versus-lymphoma (GVL) hatás miatt. Alkalmazását azonban korlátozza a magas non-relapszus mortalitás és a graft-versus-host betegség (GVHD) kockázata. Általában fiatalabb, kevés komorbiditással rendelkező betegeknél merül fel, akiknél több korábbi kezelés sikertelen volt [60].



2. ábra. Sematizált és Magyarországra adaptált ábra az FL javasolt kezeléséről az ESMO [38] és NCCN [64] ajánlások alapján

Összességében azt lehet mondani, hogy az FL 3+ kezelésére, bár a felsorolt kezelési lehetőségek elvileg rendelkezésre állnak, de hatékonyságukat tekintve mégiscsak a T-sejt-moduláló megközelítések, tehát a bispecifikus antitestek és a CAR-T- kezelés emelkednek ki jelentősen a többi közül [61, 62], azonban a CAR-T-kezelés ára [63] mindenképpen gátat szab, ami a bispecifikus antitestek FL 3+ vonalban való használatának előtérbe helyezését hangsúlyozza (2. ábra).

Kezelési stratégia

Jelenleg a follicularis lymphomában a várható 10 éves túlélés 80% körül van. Ennyi idő alatt bizonyos betegek a negyed-ötöd vonalas kezelésig is eljutnak. Így a kezelési stratégiát már diagnózissal így érdemes tervezni. Ennek egyik legfontosabb eszköze, hogy spóroljunk a rendelkezésre álló eszközökkel. Többek között ilyen eszköz a kezelés elkezdésének időpontjának megfelelő megválasztása, a figyelő várakozás lehetőségének megfelelő használata. Ha limitált betegségmanifesztációról van szó, akkor gondolni kell a sugárkezelésre. A gyógyszeres kezelés bázisa az anti-CD20 kezelés. Ebben is elsővonaltan kézenfekvő a rituximab használata, de másodvonaltól érdemes egy kérvényt beadni az obinutuzumab miatt. Alapvetően az antraciklinnel való spórolásra tekintettel az R-CHOP-t megtartjuk a korábbi beosztás szerinti grade 3a betegeknek, illetve extranodalis, csontvelői érintettség, nagy tumortömeg, magas SUVmax esetén van még fontos szerepe, ezeket leszámítva első vonalban R-B vagy R-CVP kezelést használunk. Ha a relapszus két éven túl jelentkezik, akkor a korábbi kezelési modalitás ismételt, de lehetőség szerint inkább váltunk. Másodvonaltan R-CHOP kezeléssel komplett remisszióba jutott eseteket is lehet transzplantációra eljuttatni közepedózisú kezelés nélkül. Sokadvonaltan érdemes a betegeket klinikai vizsgálatra

is eljuttatni, akár másik centrumba is referálva a beteget. De sokadvonaltan ne feledkezzünk meg a célzott kezelési lehetőségekről, mint a lenalidomid vagy a BTKi. Ugyan a CAR-T-kezelés nagyon ígéretes, de ma még nem tartozik az itthon elérhető opciók közé. Viszont a bispecifikus antitestek egyre inkább elérhetőek a hétköznapi gyakorlatban.

Megbeszélés/ összefoglalás

Az FL, a DLBCL-t követően a második leggyakoribb NHL. Diagnosztikájában létfontosságú a szövettani diagnózis, illetve a PET/CT-alapú stádium besorolás. Bár az FL általában egy jól reagáló, indolens kórkép, a betegség természete szerint előbb-utóbb relapszussal kell számolni. Ebben a megközelítésben a nagy rizikójú, POD24 esetekben kiemelkedő szerepe van az autológ őssejt-transzplantációnak, illetve harmadvonaltól kezdve a bispecifikus antitesteknek, amelyet remélhetőleg hamarosan a CART kezelés valós hozzáférése követhet a terápiás palettán.

Nyilatkozat: A közlemény a Hematológia-Transzfúziológia folyóirat szerkesztőségének felkérésére készült.

A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került.

A levelező szerző elolvasta a szerzői útmutatót.

Anyagi támogatás: A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A közleményt JÁ, MA és BZ közösen írták. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

allo-SCT	allogén őssejt-transzplantáció
B2M	béta-2-mikroglobulin
BTK	bruton tirozin-kináz
CAR-T-sejt	kiméra antigén receptor T-sejt
cFL	follikuláris lymphoma
DLBCL	diffúz nagy B-sejtes lymphoma
DoR	válasz medián időtartama
FL	follikuláris lymphoma
FLBL	follikuláris nagy B-sejtes lymphoma
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FNA	finomtü biopszia
GC	germinális centrum
G-CSF	granulocita kolónia stimuláló faktor (G-CSF)
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GVHD	graft-versus-host betegség
GVL	graft-versus-lymphoma
HPF	high-power field, nagy felbontású látómező
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome
ISFN	in situ follicularis neoplasia
ISRT	érintett mezős sugárkezelés
KMR	komplett metabolikus remisszió
LDH	laktát dehidrogenáz
MCL	köpenysejtes lymphoma
NHL	non-Hodgkin lymphoma
ORR	overall response rate, teljes válasz arány
OS	teljes túlélés
PET/CT	pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia
PFS	progressiómentes túlélés
PI3K	foszfatidil-inozitol 3-kináz
POD24	Progression of Disease Within 24 Months
PRIMA PI	PRIMA Prognostic Index
R/R	relabáló/refrakter
R2	lenalidomid-rituximab
R-B	rituximab, bendamustin
R-CHOP	rituximab, ciklofoszfamid, vinkrisztin, doxorubicin, prednizolon
R-CVP	rituximab, ciklofoszfamid, vinkrisztin, prednizolon
SUVmax	standardized uptake value maximuma
TTNT	time to next treatment, következő kezelésig eltelt idő

IRODALOM

- [1] Matarasso Greenfeld S, Dmitrienko S, Shrier I, et al. Understanding the clinical approach to "pathologically ambiguous follicular lymphoma" through a real-world cohort. *Leuk Lymphoma* 2025; 1–4.
- [2] Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic specialized program of research excellence molecular epidemiology resource. *J Clin Oncol* 2013; 31(26): 3272–8.
- [3] Gao F, Zhang T, Liu X, et al. Clinical features and outcomes of patients with follicular lymphoma: a real-world study of 926 patients in China. *Front Oncol* 2022; 12: 863021.
- [4] Cerhan JR. Epidemiology of follicular lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020; 34(4): 631–46.
- [5] Kanas G, Ge W, Quek RGW, et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(1): 54–63.
- [6] Portlock CS, Hamlin P, Noy A, et al. Infectious disease associations in advanced stage, indolent lymphoma (follicular and non-follicular): developing a lymphoma prevention strategy. *Ann Oncol* 2008; 19(2): 254–8.
- [7] Kumar E, Pickard L, Okosun J. Pathogenesis of follicular lymphoma: genetics to the microenvironment to clinical translation. *Br J Haematol* 2021; 194(5): 810–21.
- [8] Georgiou G, Ippolito GC, Beausang J, et al. The promise and challenge of high-throughput sequencing of the antibody repertoire. *Nat Biotechnol* 2014; 32(2): 158–68.
- [9] Tellier J, Menard C, Roulland S, et al. Human t(14;18)positive germinal center B cells: a new step in follicular lymphoma pathogenesis? *Blood* 2014; 123(22): 3462–5.
- [10] Bodor C, Grossmann V, Popov N, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood* 2013; 122(18): 3165–8.
- [11] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720–48.
- [12] Mann RB, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1983; 1(2): 187–92.
- [13] Dobson R, Wotherspoon A, Liu SA, et al. Widespread in situ follicular neoplasia in patients who subsequently developed follicular lymphoma. *J Pathol* 2022; 256(4): 369–77.
- [14] Alnughmush A, Fakhri RE, Mohammed S, et al. Pediatric-type follicular lymphoma: a short review. *Int J Hematol Oncol* 2022; 11(4): IJH41.
- [15] Wang L, Shen W, Zhang X, et al. Clinical characteristics of duodenal-type follicular lymphoma. *Discov Oncol* 2025; 16(1): 1280.
- [16] Sarkozy C, Baseggio L, Callet-Bauchu E, et al. Detection of leukemic phase in patients with follicular lymphoma at diagnosis: a rare event associated with poor prognosis. *Blood* 2012; 120(21): 1594.
- [17] Atallah-Yunes SA, Rees MJ, Mwangi R, et al. Incidental vs. symptomatic diagnosis of follicular lymphoma: implications of earlier detection. *Blood Cancer J* 2025; 15(1): 116.
- [18] Gupta G, Garg V, Mallick S, et al. Current trends in diagnosis and management of follicular lymphoma. *Am J Blood Res* 2022; 12(4): 105–24.
- [19] Laurent C, Cook JR. Diagnosis and classification of follicular lymphoma and related entities. *Adv Anat Pathol* 2025; 32(3): 195–207.
- [20] Tobin JWD, Hapgood G, Johnston A, et al. Diagnosis, management and follow-up of follicular lymphoma: a consensus practice statement from the Australasian Lymphoma Alliance. *Intern Med J* 2024; 54(8): 1384–95.

- [21] Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2022; 97(12): 1638–51.
- [22] Rodenas-Quinonero I, Chen-Liang T, Martin-Santos T, et al. Accuracy and prognostic impact of FDG PET/CT and biopsy in bone marrow assessment of follicular lymphoma at diagnosis: a nation-wide cohort study. *Cancer Med* 2023; 12(6): 6536–46.
- [23] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–68.
- [24] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5): 1258–65.
- [25] 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(27): 4555–62.
- [26] Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* 2018; 132(1): 49–58.
- [27] 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 LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015; 33(23): 2516–22.
- [28] Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. 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. *Lancet Oncol* 2015; 16(9): 1111–22.
- [29] Luminari S, Cox MC, Montanini A, et al. Prognostic tools in follicular lymphomas. *Expert Rev Hematol* 2009; 2(5): 549–62.
- [30] Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica* 2014; 99(6): 1107–13.
- [31] Poza M, Martin-Muñoz A, López-Pereira P, et al. Exploratory study to evaluate the impact of interim PET/CT assessment in first-line follicular lymphoma. *Cancers* 2025; 17(7): 1065.
- [32] Kiss E, Simon Z, Illes A, et al. Prognostic significance of interim PET/CT in the first-line treatment of follicular lymphoma patients, a single-center experience. *Cancers (Basel)* 2024; 17(1).
- [33] Jona A, Kiss E, Illes A. Prognostication of follicular lymphoma: a review of prognostic scores and factors. *Diagnostics (Basel)* 2025; 15(5).
- [34] Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. 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* 1997; 15(3): 1110–7.
- [35] Bachy E, Linton K. Frontline treatment of follicular lymphoma: what will it take to change current practice? *Blood* 2025.
- [36] Ardeschna 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. *Lancet* 2003; 362(9383): 516–22.
- [37] Ardeschna 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. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 424–35.
- [38] Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Ann Oncol* 2021; 32(3): 298–308.
- [39] Illes A, Krenacs L, Borbenyi Z. Follicular lymphoma. *Orv Hetil* 2003; 144(46): 2253–61.
- [40] Schneider T, Rosta A, Losonczy H, et al. Efficacy and tolerability of a 2-year rituximab maintenance therapy in patients with advanced follicular lymphoma after induction of response with rituximab-containing first line-regimens (HUSOM study). *Pathol Oncol Res* 2018; 24(2): 199–205.
- [41] Yared J, Gandhi AB, Nagarajan M, et al. Patient-level factors associated with the initial management of older adults diagnosed with follicular lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results-medicare analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(4): e184–94.
- [42] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1331–44.
- [43] Casulo C, Sehn LH. Treatment of relapsed and refractory follicular lymphoma: which treatment for which patient for which line of therapy? *Blood* 2025.
- [44] Li ZH, Zhang MY, Federico M, et al. Early histological transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma indicating adverse survival: a population-based analysis and validation. *Cancer*. 2024; 130(19): 3321–32.
- [45] Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, et al. Rituximab with involved field irradiation for early-stage nodal follicular lymphoma: results of the MIR study. *Hemasphere* 2018; 2(6): e160.
- [46] Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. *Blood* 2019; 133(14): 1540–7.
- [47] Puckrin R, Chua N, Chin K, et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2023; 201(2): 319–25.
- [48] 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(8): 1081–93.
- [49] 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(14): 1188–99.
- [50] Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: a phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2023; 41(33): 5107–17.
- [51] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018; 36(23): 2405–12.

- [52] Ujjani C, Wang H, Broome C, et al. Ibrutinib and venetoclax in relapsed and refractory follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25(10): 739–45.
- [53] Bou Zeid N, Yazbeck V. PI3k inhibitors in NHL and CLL: an unfulfilled promise. *Blood Lymphat Cancer* 2023; 13: 1–12.
- [54] 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(11): 1433–42.
- [55] Nizamuddin IA, Bartlett NL. Bispecific antibodies in follicular lymphoma. *Haematologica* 2025; 110(7): 1472–82.
- [56] Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. 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* 2022; 23(8): 1055–65.
- [57] Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. 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* 2024; 11(8): e593–605.
- [58] Danilov AV, Kambhampati Thiruvengadam S, Linton K, et al. Indirect comparison of epcoritamab vs chemoimmunotherapy, mosunetuzumab, or odronextamab in follicular lymphoma. *Blood Adv* 2025; 9(15): 3754–65.
- [59] Iacoboni G, Morschhauser F. Building the future management of follicular lymphoma with T-cell-redirecting strategies. *Blood* 2025; 145(2): 170–5.
- [60] Iqbal M, Kumar A, Dreger P, et al. Clinical practice recommendations for hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in follicular lymphoma: a collaborative effort on behalf of the American Society for transplantation and cellular therapy and the European society for blood and marrow transplantation. *Transpl Cell Ther* 2024; 30(9): 832–43.
- [61] Nastoupil LJ, Bonner A, Wang P, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and safety of lisocabtagene maraleucel and mosunetuzumab for the treatment of third-line or later relapsed or refractory follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol* 2025; 14(1): 30.
- [62] Ray MD, Kanters S, Beygi S, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of axicabtagene ciloleucel to mosunetuzumab for the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma. *Transpl Cell Ther* 2024; 30(9): 885 e1–e11.
- [63] Oluwole OO, Ray MD, Zur RM, et al. Cost-effectiveness of treating relapsed or refractory 3L+ follicular lymphoma with axicabtagene ciloleucel vs mosunetuzumab in the United States. *Front Immunol* 2024; 15: 1393939.
- [64] Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.