

AKADÉMIAI KIADÓ

Klinikai és biológiai prognosztikai tényezők vizsgálata follikuláris lymphomás betegek kezelése során


Hematológia-
Transzfuziológia

56 (2023) 2, 66–75

DOI:

10.1556/2068.2023.00174

© 2023 Szerző(k)

Kiss Evelin* , Kenyeres Anna, Illés Árpád, Simon Zsófia és Jóna Ádám

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Hematológiai Tanszék, Debrecen, Magyarország

Beérkezett: 2023. Május 20. – Átdolgozott kézirat érkezett: 2023. június 27. – Elfogadva: 2023. július 1.

EREDETI KÖZLEMÉNY



Bevezetés: A follikuláris lymphoma az egyik leggyakoribb B-sejtes lymphoproliferatív kórkép. Kifejezetten heterogén betegségről beszélünk, ebből adódóan a terápiaválasztásban is több lehetőség biztosítására kell törekednünk. Az úgynevezett „személyre szabott” kezelés felé irányuló kutatások kiemelkedően fontosak, ezt célozta meg a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén végzett tudományos munkánk is. **Betegek és vizsgálati módszerek:** Az adatokat retrospektíven, 2009 májusától 2020 júniusáig kezelt 143 betegünkötől gyűjtöttük össze, valamint 2004 és 2021 között összegyűjtöttük az autológ őssejt-transzplantáción átesett betegek adatait is, összesen 49 esetben. Összefoglalónkban a jelenleg ismert és a lehetséges új prognosztikai tényezőkről, valamint az autológ őssejtterápiában használható prognosztikai faktorok létjogosultságáról számolunk be. Multivariáns analízisek alkalmazásával, ROC-görbe használatával határoztuk meg a progressziómentes túlélést és a teljes túlélést befolyásoló faktorokat. **Eredmények:** Staging PET/CT SUVmax 9,85-ös cut-off érték mellett ($P = 0,0001$, [HR]: 0,2535, 95%-os [CI]: 0,1118–0,4878) és a Ly/Mo arány 3,41-es cut-off érték mellett ($P = 0,0027$, HR: 2,997, 95% CI: 1,463–6,142) szignifikánsan befolyásolta a betegek progressziómentes túlélését. A staging SUVmax >9,85 és Ly/Mo < 3,41 cut-off értékek együttesen egy nagy rizikójú csoportot azonosítanak. ($P < 0,0001$, HR: 0,0957, 95% CI: 0,03416–0,2685). Hasonlóan szignifikáns különbséget mutattunk ki a 3,15-ös SUVmax küszöbértékkel az interim PET/CT-nél ($P < 0,0001$, HR: 0,1614, 95% CI: 0,06684–0,3897). A 9,85 feletti staging SUVmax és az interim SUVmax >3,15 együttvéve rossz prognózist jelent ($P < 0,0001$, HR: 0,1037, 95% CI: 0,03811–0,2824). A PFS-különbség az utóbbi esetben OS-beli különbségben is megmutatkozik ($P = 0,0506$, HR: 0,1187, 95% CI: 0,01401–1,005). Az ASCT-n átesett 49 beteg esetén, PFS tekintetében a 47 év feletti életkor és a Ly/Mo arány 2,675-ös cut-off feletti értékek együttesen egy rossz prognózisú csoportot definiálnak ($P = 0,0019$). OS vonatkozásában viszont csak az életkor bizonyult szignifikánsnak. **Következtetés:** A Ly/Mo arány, mint biológiai prognosztikai tényező javíthatja a PET/CT prognosztikai erejét. A PFS-ben megfigyelt túlélési előny az OS-ben is megjelenik, amennyiben a staging és az interim SUVmax értékek kombinációját használjuk. ASCT esetén az életkor mellett a Ly/Mo arány bizonyult prognosztikusnak a PFS tekintetében.

KULCSSZAVAK

follikuláris, lymphoma, prognosztikai markerek

Examination of clinical and biological prognostic factors in the treatment of follicular lymphoma patients

Introduction: Follicular lymphoma is one of the most common B-cell lymphoproliferative diseases. It is a particularly heterogeneous disease, therefore we must strive to provide more options in the choice of the therapy. Research towards the so-called "personalized" treatment is very important, and this was also the aim of our scientific work at the Department of Hematology of the University of Debrecen. **Patients and study methods:** Data were collected retrospectively from 143 patients treated from May 2009 to June 2020, and data from patients who underwent autologous stem cell transplantation between 2004 and 2021 were also collected, in a total of 49 cases. In our summary, we report on currently known and possible new prognostic factors, and possible new factors that can be used in autologous stem cell therapy as well. We tried to determine the factors affecting PFS and OS using multivariate analyses and ROC curves. **Results:** Staging PET/CT SUV max cut-off value of 9,85, ($P = 0,0001$, [HR]: 0,2535,

*Levelezési cím/ Corr. address:
Dr. Kiss Evelin, 4032 Debrecen,
Nagyerdei krt. 98.
Tel.: +36306089553.
E-mail: kiss.evelin@med.unideb.hu

95% [CI]: 0, 1118–0, 4878) and Ly/Mo ratio of 3,41 ($P = 0,0027$, HR: 2,997, 95% CI: 1,463–6,142) significantly influenced patients' progression-free survival. Staging SUVmax $>9,85$ and Ly/Mo $<$ cut-off values of 3,41 together identify a high-risk group. ($P < 0,0001$, HR: 0,0957, 95% CI: 0,03416–0,2685). We showed a similarly significant difference with the SUVmax cut-off value of 3,15 at interim PET/CT ($P < 0,0001$, HR: 0,1614, 95% CI: 0,06684–0,3897). Staging SUVmax above 9,85 and interim SUVmax $>3,15$ together also identify a high-risk group ($P < 0,0001$, HR: 0,1037, 95% CI: 0,03811–0,2824). In the latter case, the difference in PFS is also reflected in the difference in OS ($P = 0,0506$, HR: 0,1187, 95% CI: 0,01401–1,005). In the case of 49 patients who underwent ASCT, in terms of PFS, with values above 47 years and Ly/Mo ratio above the cut-off of 2,675 together define a group with a poor prognosis ($P = 0,0019$). Regarding OS, however, only age was found to be significant. **Conclusion:** Biological prognostic factors such as Ly/Mo ratio may improve the prognostic power of PET/CT. The survival advantage observed in PFS is reflected in OS when the combination of staging and interim SUVmax is used. In the case of ASCT, in addition to age, the Ly/Mo ratio proved to be prognostic for PFS.

KEYWORDS

follicular lymphoma, prognostic markers

A folliculáris lymphoma B-sejt eredetű, indolens, ritkán gyógyítható, de döntő többségben jól kezelhető betegség, melyre remissziókkal és relapszusokkal tarkított lefolyás jellemző, bár a klinikai spektrum heterogén [1]. A betegek kezelési stratégiáját a rituximab alkalmazása forradalmasította, ennek köszönhetően az utóbbi két évtizedben a betegek teljes túlélése (overall survival/ OS) folyamatosan javuló tendenciát mutat [2]. A rizikóbecslés általában a szövettani grádus, tumortömeg (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires/GELF kritériumok) [3], valamint a FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) alapján történik [4]. A FLIPI 1 és 2 a mindennapi gyakorlatban a legelterjedtebb klinikai prognosztikai indexek. Jellemzőjük, hogy a kiindulási paramétereket veszik alapul (FLIPI 1 rizikó faktorok: érintett nyirokcsomó régiók száma 4 felett, emelkedett LDH (laktát-dehidrogenáz) szint, 60 év feletti életkor, 120 g l^{-1} alatti Hgb-szint, Ann Arbor stádium. FLIPI 2 rizikó faktorok: 60 év feletti életkor, legnagyobb nyirokcsomó leg-hosszabb átmérője 6 cm felett, hemoglobinszint 120 g l^{-1} alatt, emelkedett B2-mikroglobulin-szint, csontvelő-érintettség), melyek alapján 3, alacsony, intermedier, nagy rizikójú betegcsoport különíthető el. Az M7FLIPI (EZH2, ARID1A, EP300, FOXO1, MEF2B, CREBBP, CARD11 mutációk alapján) már a genetikai és klinikai faktorokat is tartalmazza, így különböztet meg kis és nagy rizikójú csoportokat [5]. A PRIMA-PI (Primary Rituximab and Maintenance Prognostic Index) két paramétert használ (csontvelő-érintettség és emelkedett B2-mikroglobulin), rituximabtartalmú kezelésben részesült betegek körében [6]. Nagy rizikójú PRIMA-PI esetén az 5 éves PFS (progression free survival) 37%, 24 hónapon belüli TF (treatment failure) pedig 38%-nak adódik. A FLEX (Follicular Lymphoma Evaluation Index) a jelenlegi legújabb modell a fentebb említett indexek között, mely a bendamustine és obinutuzumab kezelésben részesült betegeket figyelembe véve, retrospektív vizsgálatok alapján jött létre [7]. Kilenc klinikai változó alapján, (férfi nem, SPD/ léziók átmérője, szövettani grade 3A, $2 >$ extranodális hely, ECOG PS > 1 , hemoglobin $<12 \text{ g dL}^{-1}$, emelkedett B2mikroglobulin-szint, perifériás vér abszolút NK sejt szám $<100 \mu\text{L}^{-1}$, emelkedett LDH szint) számított magas rizikó esetén (3–9 pont között) a 3 éves PFS 68% volt. A prognosztikai indexekről összességében elmondható, hogy a terápiás döntésekben a szerepük limitált,

valamint a korai relapszussal járó eseteket nem képesek jól beazonosítani [8].

Korábbi tanulmányok alapján a korai relapszus, ami az esetek 20%-ában 24 hónapon belül történik meg (POD24/ progression of disease within 2 years), kedvezőtlen prognózist jelez. Valójában a POD24 jelenléte kiemelten fontos a betegekre nézve, ugyanis a teljes túlélésben hátrányt okoz. Egyelőre ezen betegek korai felismerésére nincs módszerünk [9].

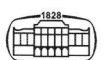
A magas rizikójú, relabált betegek terápiás stratégiájának része az autológ csontvelő-transzplantáció (ASCT), melynek szerepe az eddigi kutatások eredményei alapján nem egyértelmű folliculáris lymphomában. Az eddig ismert tanulmányok alapján jelenleg ASCT végzése elsősorban a jó általános állapotú, korai relabáló, nagy tumortömegegél bíró, 70 év alatti betegek körében javasolt, nagy dózisu kemoterápiát követően, harmadvonalban [10].

A rendelkezésre álló prognosztikai markerek mellett célunk volt további, potenciális prognosztikai faktorok használatának keresése a folliculáris lymphoma diagnosztikájába. Olyan prognosztikai tényezőket kerestünk, melyek használata közelebb vihet a személyre szabott terápiához, és esetlegesen a terápia megválasztásában is döntő szerepe lehet, valamint a mindennapi betegellátásban használatuk nehézségbe nem ütközik.

BETEGEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A adatokat retrospektíven, a Debreceni Egyetem Hematológiai Tanszékén, 2009 májusától 2020 júniusáig kezelt 143 folliculáris lymphomás betegről gyűjtöttük, ezen belül az autológ őssejt-transzplantáción átesett betegek adatait, összesen 49 esetben, külön vizsgálat keretében, 2004 és 2021 között gyűjtöttük össze.

Előbbi vizsgálatban olyan prognosztikai tényezőket vizsgáltunk meg, melyek feltehetően befolyással vannak a FL-betegek túlélésére. Ilyen tényezők az életkor, nem, szövettani eredmény, stage, staging, interim, és restaging SUVmax (maximum standardized uptake value) értékek, ECOG státusz (European Cooperative Oncology Group státusz), B tünet, csontvelői érintettség, hemoglobinszint, LDH-szint és lymphocita/monocita hányados (Ly/Mo). A PET/CT térhódítása előtt a FL diagnosztikájában a betegeink nagy



résznél CT-vizsgálat történt, így ezen esetekben SUVmax értékekkel nem tudunk számolni. Első vonalbeli kezelés döntő többségben R-CHOP (rituximab- cyclophosphamid-doxorubicin- vincristin- prednisolon) (65 eset), valamint R-bendamustin (34), R-CVP(rituximab- cyclophosphamid-vincristin- prednisolon) (16), „watch and wait” (16), obinutuzumab-bendamustin (7), radioterápia (3), rituximab monoterápia (3) voltak (1. táblázat).

A második vizsgálatban a következő prognosztikai tényezőket vizsgáltuk meg: életkor, grade, stádium, progresszióig eltelt idő, transzplantáció az első kemoszenzitív relapszusban, kondicionálás típusa, transzplantáció előtti állapot (CMR/ complete metabolic response, PR/ partial remission, CR/ complete remission), transzplantáció előtti SUVmax érték, FLIPI, csontvelői érintettség, Ly/mo hányados, hemoglobinszint, B2-mikroglobulin és LDH-szintek a transzplantációt megelőzően. Általánosságban elmondható, hogy a grade 1. és 2. csoportba tartozó betegek 2015-ig R-CVP-terápiában, azt követően RB-terápiában részesültek. Grade 3. betegek R-CHOP protokoll szerint kapták meg kezelésüket. A PRIMA-tanulmány alapján 2013-tól a rituximab fenntartó terápia is bevezetésre kerülhetett, összesen 16 betegnek. A relabált esetekben alkalmazott R/O-DHAP (DHAP/ cisplatin- cytarabin- dexamethason) terápia során, jellemzően a 2., vagy 3. ciklusban történt az

öszejt mobilizálás. A kondicionálás anti-CD-20-BEAM (BEAM/ BCNU- etoposide- cytarabine- melphalan) protokoll szerint történt minden esetben, egy kivétellel, rituximab allergia miatt (3. táblázat).

STATISZTIKAI VIZSGÁLATOK

Mindkét vizsgálatban a kimenetelt a progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) alapján határoztuk meg. A vizsgálatok során a lehetséges prognosztikai tényezők között univariáns analízist végeztünk, mely alapján statisztikai szignifikanciát mutató tényezőket vettük figyelembe a továbbiakban. Az említett túlélésre ható lehetséges faktorok között multivariáns analízist is végeztünk. A cut-off, vagy küszöbértékeket ROC görbe alapján kaptuk meg. A relatív kockázatot (HR, hazard ratio) multivariáns Cox regressziós modellel, valamint az Enter módszer segítségével, a túlélést Kaplan–Meier-módszerrel határoztuk meg. A kapott túlélési görbéket log-rank teszt alapján hasonlítottuk össze. A szignifikancia szintet $P < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

EREDMÉNYEK

Az első vizsgálat során a fentiekben felsorolt prognosztikai tényezők között univariáns analízist végeztünk, statisztikai szignifikanciát a staging SUVmax, interim SUVmax, restaging SUVmax, monocita szám és Ly/Mo hányados esetén találtunk, így ezen értékek befolyásolták szignifikánsan a progressziómentes túlélést. A következő lépésben ezen tényezőket vizsgáltuk tovább két, Enter módszerrel végzett multivariáns analízisben. Az első analízisben az interim SUVmax és staging SUVmax értékek, második analízisben a Ly/Mo hányados és a staging SUVmax értékek bizonyultak szignifikánsnak. Ezen eredmények alapján készített ROC görbék (ROC/ vevő működési karakterisztika) a staging PET/CT során mért SUVmax esetén 9,85-ös küszöbértéket, interim SUVmax esetén 3,15-ös, Ly/Mo esetén 3,41-es küszöbértéket határoztak meg. Staging PET/CT 114 esetben történt, a SUVmax értékek alapján 9,85-nek adódott küszöbérték mellett sikerült két betegcsoportot létrehozni, mely csoportok között szignifikáns túlélésbeli különbség adódott. A magasabb rizikójú (SUVmax >9,85) csoportban a medián túlélés 47 hónap volt, míg a másik csoportban ez nem volt meghatározható ($P = 0,0001$) (1/A ábra). Interim PET/CT 64 esetben történt, itt a medián túlélés 32 hónapnak adódott a SUVmax >3,15 értéknél ($P < 0,0001$) (1/B ábra). Restaging PET/CT-t 80 esetben végeztünk, itt a SUVmax küszöbértéke 2,68 V, SUVmax >2,68 esetén a medián túlélés 42 hónap volt ($P = 0,0071$) (1/C ábra). A kezdeti vérképek alapján 128 betegnél sikerült meghatározni a Ly/Mo arányt, itt a küszöbérték 3,41-nek adódott (2/A ábra). A SUVmax >9,85 és Ly/Mo > 3,41 értékek együttes előfordulása nagy rizikójú betegcsoportot határoz meg, ezen betegek körében a medián túlélés 42 hónap volt ($P < 0,0001$) (2/B ábra). Különösen rossz prognózisra számíthatnak a staging

1. Táblázat. Első vizsgálatban résztvevő betegek adatai, megoszlásuk szövettan, stádium és elsővonalbeli kezelés szerint

Betegadatok	
Betegek	143
Nők	80
Életkor (medián, évek)	54 (25–85)
Utánkövetési idő (medián, hónapok)	54 (3–136)
B tünet	55
Extranodális érintettség	80
Csontvelői érintettség	68
Szövettan	
Grade 1	43
Grade 2	48
Grade 3a	27
Grade 3b	7
FL nem meghat.	18
Stádium	
I.	15
II.	14
III.	40
IV.	73
Nem meghat.	18
Staging PET/CT esetek	114
Interim PET/CT esetek	64
Restaging PET/CT esetek	80
Elsővonalbeli kezelés	
watch and wait	16
RT	3
R mono	2
R-CVP	16
R-CHOP (CEOP)	65
R-B	34
G-B	7



2. Táblázat. Első vizsgálatunk eredményei alapján végzett univariáns és multivariáns analízisek

Univariáns analízis (PFS)	Szignifikancia	HR (hazard ratio)	95,0% KI a HR-hoz	
			Alsó	Felső
Szövettan	0,929	6856,187	0,000	4,292E +87
Életkor >65 év	0,058	0,371	0,133	1,035
Nem	0,107	0,620	0,347	1,109
Staging SUVmax >9,85	0,001	3,531	1,650	7,553
Interim SUVmax >3,15	0,0004	6,192	2,266	16,919
Restaging SUVmax > 2,68	0,011	3,033	1,295	7,104
Stádium	0,233	2,488	0,557	11,119
B tünet	0,682	1,142	0,606	2,151
Csontvelő érintettség	0,893	0,956	0,495	1,845
ECOG	0,255	2,382	0,534	10,625
Hgb <120 g L ⁻¹	0,097	1,972	0,885	4,396
LDH >3,10 U/L	0,014	3,032	1,250	7,355
B2M > 2,53 mg L ⁻¹	0,822	1,099	0,485	2,491
Ly > 3,10 G/L	0,230	1,797	0,690	4,682
Mo > 0,9 G/L	0,006	5,609	1,636	19,230
Ly/Mo arány <3,41	0,005	2,963	1,395	6,295
Extranodális érintettség	0,923	1,040	0,470	2,302
Multivarián analízis (Enter módszer) 1. (PFS)				
LDH >220 U/L	0,776	0,840	0,252	2,798
Ly/Mo arány <3,41	0,502	1,538	0,438	5,403
InterimSUVmax >3,15	0,021	5,007	1,277	19,633
Staging SUVmax >9,85	0,036	5,609	1,124	27,992
Multivarián analízis (Enter módszer) 2. (PFS)				
LDH >220 U/L	0,778	1,155	0,423	3,152
Ly/Mo arány <3,41	0,035	2,648	1,069	6,558
Staging SUVmax > 9,85	0,008	3,929	1,438	10,735

SUVmax >9,85 és interim SUVmax >3,15 értékekkel bíró betegek, itt a medián túlélés 21 hónap volt (3/A ábra). A PFS különbség ebben az esetben teljes túlélésbeli különbségre is fordítódik ($P = 0,0506$) (3/B ábra) (2. táblázat).

A második vizsgálat során, 37 hónapos medián utánkövetési idő mellett a medián PFS 48 hónapnak adódott, OS nem volt meghatározható. PFS > 98 hó mellett beszélhetünk funkcionálisan gyógyult betegekről, a görbe „platóját” 9 esetben érték el. Sajnos ebben a csoportban, kontrollcsoport (ASCT-n nem átesett betegek) nélkül nem tudunk további összehasonlításokat végezni.

A multivariáns analízisünk során, PFS tekintetében az életkor és a Ly/Mo arány, OS tekintetében viszont csak az életkor bizonyult szignifikánsnak. Mindkét változó a posttranszplant relapszus független prognosztikai faktora volt. A PFS esetén a Ly/Mo arány 2,675 küszöbérték mellett (4/B ábra), valamint a 47 éves életkor bizonyult a legjobb prediktornak (4/A ábra), de statisztikai szignifikanciát nem sikerült elérni. A két változó együttes használatával viszont szignifikáns értéket kaptunk ($P = 0,0200$) PFS alapján (5/A ábra), 4 alcsoportot megvizsgálva. 47 év felett és Ly/Mo $\geq 2,675$ esetén rossz prognózisú csoportot sikerült azonosítani ($P = 0,0019$) (5/B ábra). Teljes túlélésbeli különbségre viszont nem volt átfordítható eredményünk. Analíziseink alapján a transzplantáció előtti állapot (CR-

CMR-PR) nem változtatta meg a kimenetelt. Első vonalbeli kezelést követő POD24 esetén ASCT-n átesett betegek körében a PFS szignifikánsan rosszabb volt a transzplantáció után, de teljes túlélésbeli különbséget itt sem tudunk megállapítani (5/C ábra).

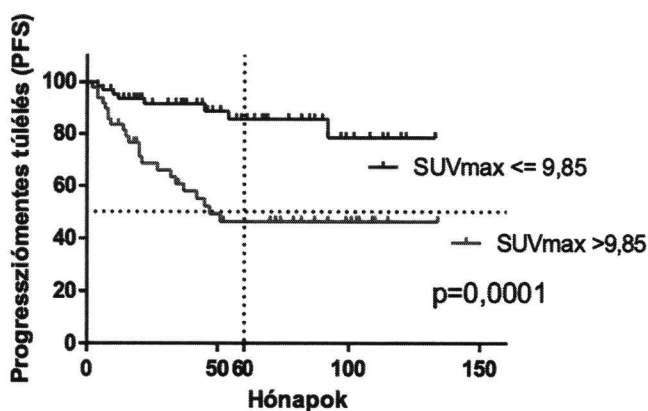
MEGBESZÉLÉS

A 114 FL-beteg adataiból származó eredményeink azt mutatták, hogy a SUVmax staging értékek használata 9,85-ös cut-off mellett a PFS prediktora lehet. A túlélési előny azonban OS esetén nem mutatkozott meg. A PET/CT diagnosztika a FL-ban vitathatatlan, de a FL prognosztikai értékelése PET/CT alapján még nem terjedt el széles körben. Egy 2019-ben publikált, 33 beteget magában foglaló tanulmány alapján az interim PET/CT prediktívnek bizonyult a PFS-re [11]. Egy 2016-os metaanalízisben pozitív korrelációt találtak a negatív interim PET/CT és a PFS között, míg két tanulmány negatív korrelációt mutatott [12]. A mi eredményeink szintén pozitív összefüggést mutattak. A 64 betegnél végzett interim PET/CT 3,15-ös cut-off mellett szignifikáns túlélési előnyt mutatott a PFS-ben, bár ez az előny itt sem jelent meg OS-ben. Egy 2019-es tanulmányban 84 beteg adatait vizsgálta, hasonlóan a mi eredményeinkhez, pozitív összefüggést



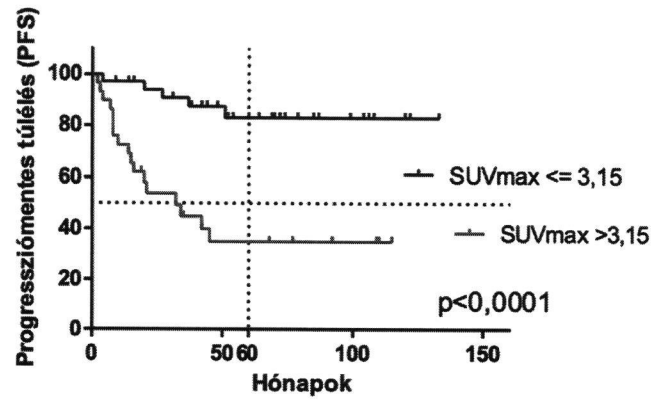
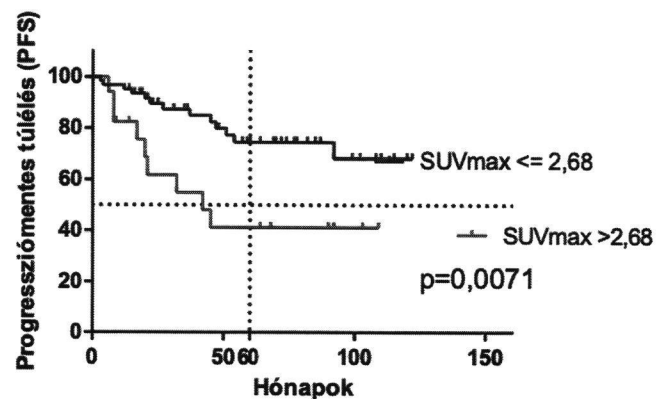
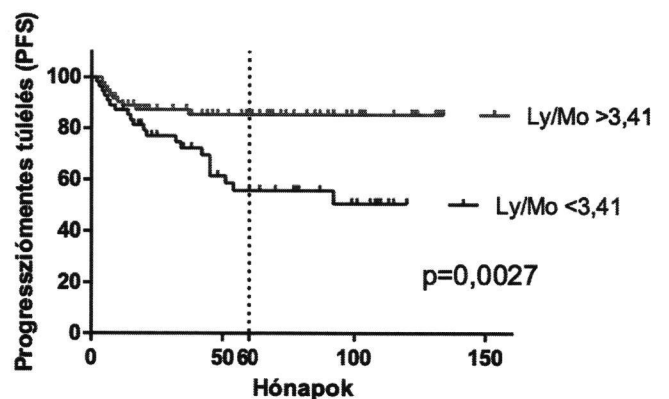
3. Táblázat. Második vizsgálatban résztvevő betegek adatai

Betegadatok	#
Betegek	49
Diagnózis ideje	1997-2018
Életkor (medián, évek)	48 (28-65)
Nők	20
Grade	
1	9
2	19
3a	15
3b	1
nem meghat.	4
Elsővonalbeli kezelés	
Cy tartalmú	46
B tartalmú	3
R fenntartó	16
POD24	38
Tx az első kemoszenzitív relapszusban	37
Tx > az első kemoszenzitív relapszusban	12
Kondicionálás	
Z-BEAM	27
R-BEAM	18
G-BEAM	3
BEAM	1
Tx CMR/CR, PR-ben	
CMR/CR	27
PR	22
Tx előtti FLIPI	
alacsony	5
intermedier	13
magas	25
nem meghat.	6
Tx előtti csontvelő érintettség	
pozitív	13
negatív	30
nem meghat.	6

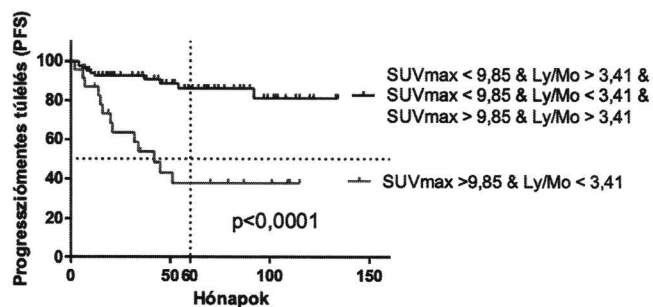
1/A. ábra. 114 beteg staging PET/CT-je alapján, 47 hónap a medián túlélés, SUVmax >9,85 értéknél. ($P = 0,001$, HR:0,2535, 95% KI: 0,1118- 0,4878)

találtak a kiindulási SUVmax (10,44) és a PFS között, de OS-beli előnyt itt sem tudtak kimutatni [13].

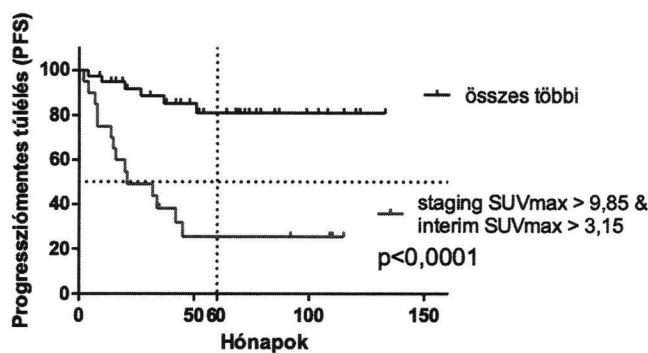
A staging és interim SUVmax cut-off alatti értékeket összevonva sikerült egy kifejezetten rossz prognózisú csoportot létrehozni, mely szintén a PFS-ben mutatkozott meg, de OS-re nem fordítódott. Ezen csoportban lévő

1/B. ábra. 64 beteg interim PET/CT vizsgálata alapján a medián túlélés 32 hónap, SUVmax >3,15 értéknél. ($P < 0,0001$, HR: 0,164, 95% KI: 0,06684-0,3897)1/C. ábra. 80 beteg restaging PET/CT vizsgálata alapján a medián túlélés 42 hónap volt, SUVmax >2,68 értéknél. ($P < 0,0071$, HR: 0,2276, 95% KI: 0,07753-0,6683)2/A. ábra. 128 beteg kezdeti vérképe alapján a Ly/Mo ratio 3,41 cut-off érték alatti esetekben szintén szignifikánsnak bizonyult a PFS tekintetében. ($P = 0,0027$, HR: 2,997, 95% KI: 1.463-6,142)

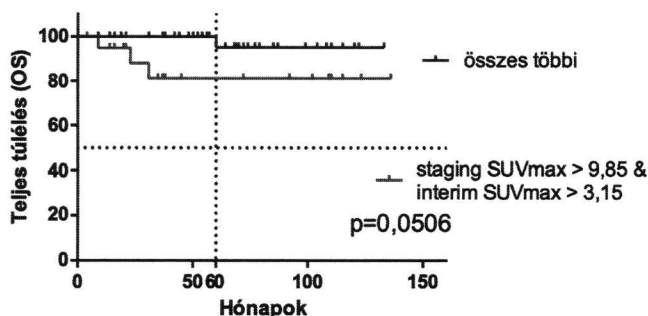
betegek fele 21 hónapon belül progrediált, meghatározva így a POD24 betegeket, három ciklus, vagyis nagyjából három hónap kezelést követően. A POD24 a mi adataink alapján is hátrányt jelent a teljes túlélésben. Néhány tanulmány azt mutatta, hogy a restaging PET/CT szintén fontos független



2/B. ábra. 107 beteg értékeit összevetve SUVmax >9,85 és Ly/Mo arány <3,41 együttes jelenléte esetén egy magas rizikójú csoportot sikerült azonosítanunk. ($P < 0,0001$, HR: 0,0957, 95% KI: 0,03316-0,2685)



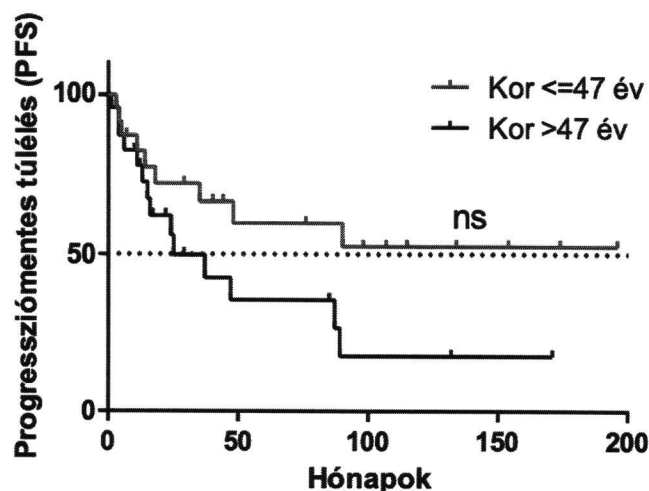
3/A. ábra. 59 betegnél a staging SUVmax > 9,85 és az interim SUVmax >3,15 értékeket kombinálva szintén egy magas rizikójú csoportot hoztunk létre. ($P < 0,0001$, HR: 0,1037, 95% KI, 0,03811-0,2824)



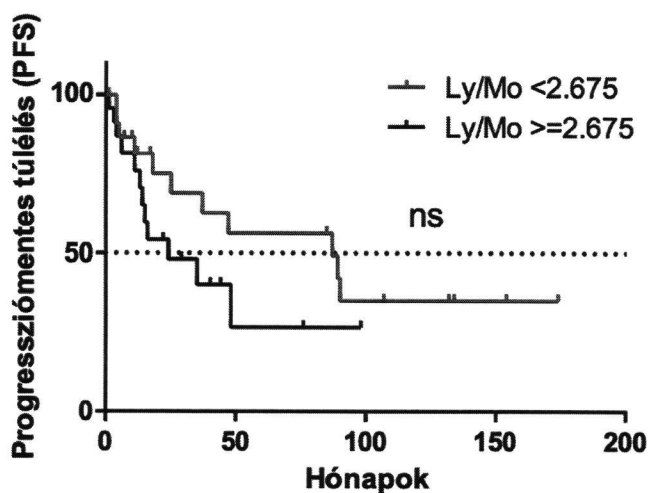
3/B. ábra. A PFS-ben megjelenő különbség ebben az esetben OS-beli különbségre is fordítódott. ($P = 0,0506$, HR: 0,11187, 95% KI: 0,01401- 1,005)

prognosztikai faktora a PFS-nek [14, 15]. Egy 2014-es multicentrikus metaanalízis alapján a 6. ciklus indukciós terápiát követő negatív PET/CT prognosztikus volt mind a PFS-re, mind az OS-re [16]. A mi PET/CT-vizsgálataink is szintén prognosztikusak voltak PFS szempontjából, 2,68-as cut-off esetén.

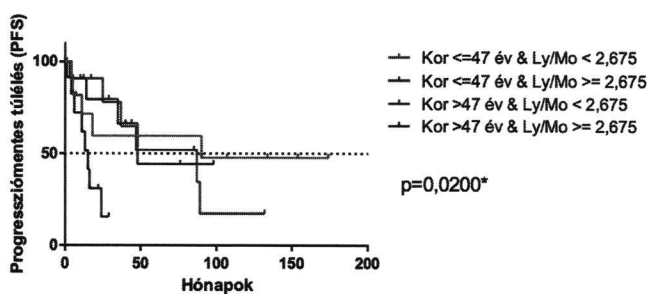
Az alacsony lymphocitaszám kedvezőtlen prognosztikai faktornak bizonyult nemcsak Hodgkin-lymphomában (HL) [17], de FL-ban is [18]. Ezzel szemben az emelkedett monocitaszám, mely a tumoros mikrokörnyezettel mutat



4/A. ábra. A PFS esetén a 47 éves életkor bizonyult az egyik legjobb prediktornak de statisztikai szignifikanciát nem sikerült elérni

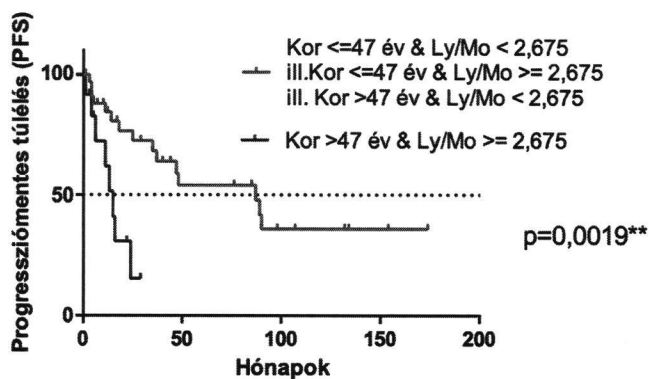


4/B. ábra. A PFS esetén a Ly/Mo arány 2,675 küszöbérték mellett jó prediktornak bizonyult, de statisztikai szignifikanciát nem sikerült elérni

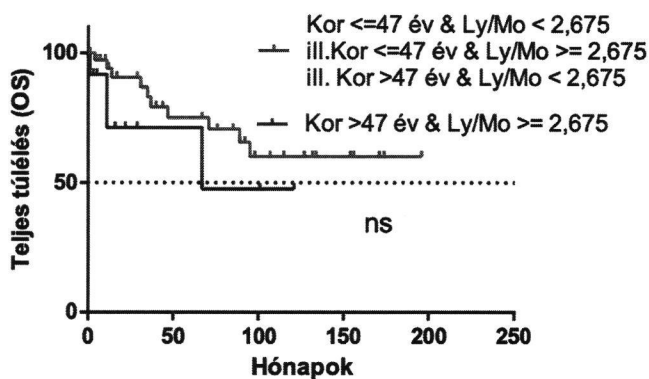


5/A. ábra. Kombinálva a Ly/Mo arányt 2,675-ös cut-off érték mellett a 47 éves életkorral, a PFS-ben szignifikáns különbséget kaptunk. ($P = 0,0200$)

összefüggést, jelzi a rosszabb prognózist [19]. A Ly/Mo arányt Hodgkin-lymphomában már használjuk, mint prognosztikai faktort [20, 21]. A mi multivariáns analízisünkben



5/B. ábra. 47 évesnél idősebb, Ly/Mo ratio $\geq 2,675$ feletti értékek együttes jelenléte esetén egy magas rizikójú csoportot azonosítottunk, mely PFS-ben mutatkozott meg. ($P = 0,0019$)



5/C. ábra. 47 évesnél idősebb, Ly/Mo ratio $\geq 2,675$ feletti értékek együttes jelenléte esetén OS-beli szignifikáns eltérést nem tudtunk azonosítani

is megvizsgáltuk, miképp hat a Ly/Mo arány a PFS-re, 3,41-nek adódó cut-off mellett. Hasonló eredményekhez jutottunk a HL betegek körében vizsgált Ly/Mo arány mellett is [22], valamint ezen eredményeket alátámasztotta egy olasz [23] és egy hongkongi [24] adatbázis is. A Ly/Mo arány a staging SUVmax értékekkel kombinálva szintén egy igen kedvezőtlen prognózisú csoportot határoz meg, viszont a Ly/Mo arány elterjedt prognosztikai használatához még további elemzések szükségesek.

A 49 autológ transzplantációra átesett betegből álló vizsgálatunk során kapott adatokat szintén összevetettük az eddig ismert hasonló tanulmányok eredményeivel. Korábbi adatgyűjtés alapján a fiatal, jó állapotú, nagy tumor tömeggel bíró, korai relabáló betegeknél a leginkább ajánlott az ASCT végzése, leginkább harmadvonásban, immunokemoterápiát követően.

A korai ASCT, 1 éven belüli ETF (early treatment failure) esetén felülmúlta a konvencionális kemoterápia esetén kapott teljes túlélés eredményeit [25]. Az ASCT függetlenül javítja a teljes túlélést azoknál a POD24 betegeknél, akik R-kemoterápiában részesültek [26], viszont a mi adatainkkal nem tudtuk ezt az állítást alátámasztani. A transzplantáció

után a POD24 eseteknél a PFS-ben megjelenő hátrány nem fordítódott OS-beli hátrányra. Késői relapszus esetén viszont már nem mutatható ki teljes túlélésbeli előny az ASCT-n átesetteknél a nem transzplantált betegekhez képest. Az ASCT-terápia hatékonysága első és második relapszusban is megmutatkozott, előzetes rituximabexpozíciótól függetlenül.

A spanyol GELTAMO csoport 1999 és 2007 között végzett munkájával a transzplantált FL betegek hosszabb távú prognózisának vizsgálatát valósították meg. Munkájuk alapján a medián PFS 9,7, a medián OS 21,3 év volt a transzplantáció után. A POD24 prognosztikai szerepét az OS tekintetében is ők ismerték fel és emelték ki a transzplantált betegeknél, vagyis a POD24 előfordulása transzplantáció után szignifikánsan rosszabb OS-t eredményezett. A nem, a betegség státusza (CR, PR), előzetes rituximabterápia, a diagnózis és ASCT között eltelt idő befolyásolták a PFS-t, míg a nem, életkor, ECOG státusz, LDH szint, rituximab előtti betegség státusz, összejt forrása (csontvelő, vér), és a diagnózis- ASCT között eltelt idő befolyásolták az OS-t [27].

A mi vizsgálatunkban az életkor és a Ly/Mo arány módosította a PFS-t, míg csak az életkor befolyásolta az OS-t. Az EBMT LYM1 egy prospektív randomizált vizsgálat, 12 éves utánkövetési idővel, mely alapján a 10 éves PFS ASCT-t követően 47%, az OS esetén 75% volt [28]. A túlélési különbségeket is megnézték a POD24 és nonPOD24 betegek között (10 éves OS 60% vs. 85%), habár a Tx-t követő, 24 hónapon belüli progresszió klinikailag és statisztikailag szignifikánsan is megnyilvánult OS különbségben. Egy német munkacsoport által, a miénkhez hasonló nagyságrendű betegszámmal végzett vizsgálat alapján a pre-transzplantáció idején jelentkező POD24 nem befolyásolta sem a PFS-t, sem az OS-t, a további eredményeik a miénkhez hasonlóak voltak [29].

Egy kisebb, kanadai vizsgálatban a FL-betegek poszt-transzplantációs eredményei alapján az 5 éves PFS 53,6%, az OS 71,8% volt, hasonlóan a mi eredményeinkhez [30].

Egy 414 betegből álló francia tanulmány szerint a páciensek mintegy 23%-a relabált az ASCT után, 8,8 éves teljes medián utánkövetési idő alatt. Az ASCT-t követő POD24 esetén az anaemia, a betegség stádiuma a relapszus idején, valamint a Tx előtt alkalmazott kezelési vonalak száma volt prognosztikus jelentőségű a PFS terén, míg a szövettani transzformáció, emelkedett B2-mikroglobulin-szint, nagy rizikójú FLIPI a relapszus idején számítottak az OS prediktorainak. Hosszú távú hatást és „plató fázist” ebben a vizsgálatban nem határozták meg [31], ezzel szemben a mi vizsgálatunkban a plató fázis 98 hónap volt, kissé meghaladva a 8 évet. Egy lengyel, unicentrikus vizsgálat hasonló eredményekhez jutott, mint a mi vizsgálatunk. 30 Tx-n átesett betegnél a 10 éves PFS 33%, az OS 60% volt. A medián PFS meghatározható volt, ez 4,8 évnek adódott. A FLIPI és a betegség státuszának transzplantációra tett hatását nem tudták kimutatni sem PFS, sem OS vonatkozásban [32].

A LYSA centrumban végzett francia vizsgálat hasonló alap kiindulási paraméterek mellett (59 beteggel, 2007 és 2013 közötti időszakban) a miénkkel ellentétes eredményekre jutott, ugyanis a Tx-t megelőző PET/CT eredmények

prognosztikusnak bizonyultak. R-CHOP terápiát követően relabált és salvage terápiára kemoszenzitív betegeket vizsgáltak [33].

Elismerjük tanulmányunk korlátait a retrospektív jellege és a kis esetszám miatt, de továbbra is úgy gondoljuk, hogy egy intézetben 49 transzplantált beteg alapján szerzett tapasztalat jelentős értékkel bírhat, különösen a többi tanulmány esetszámához viszonyítva.

KÖVETKEZTETÉS

A mi eredményeink alapján a Ly/Mo hányados javíthatja a staging PET/CT prognosztikai erejét. Az interim és staging SUVmax kombinációjának használata során megfigyelt progressziómentes túlélési előny a teljes túlélésben is megjelenik.

Autológ transzplantáció elvégzése leginkább a fiatal, nagy tumortömeeggel bíró, korai relabáló betegcsoportban javasolt. Az eddig végzett vizsgálatokban az ASCT függetlenül társul a javuló teljes túléléssel azoknál a betegeknél, akiknél R-kemoterápia után korai relapszus figyelhető meg, viszont a mi vizsgálatunk során ez nem volt igazolható, a PFS előny nem mutatkozott meg OS előnyben. ASCT a rituximab előzetes használatától függetlenül bizonyult hatékony terápiás lehetőségnek, első és második relapszus esetén is. ASCT kapcsán a Ly/Mo arány és az életkor befolyásolta a progresszió mentes túlélést, míg csupán az életkor volt hatással a teljes túlélésre.

A kezelésre nem megfelelően reagáló, nagy rizikójú betegcsoportban kiemelkedő szerepet kaptak azon kutatások, melyek a személyre szabott terápiára törekuszenek. Ehhez viszont olyan prognosztikai tényezők szükségesek, melyek képesek a nagy rizikójú betegeket azonosítani, ezzel a gyors terápiás beavatkozást segítve elő. A PET/CT diagnosztikának kiemelt szerepe van a lymphomás betegek vizsgálatában, mindemellett eredményeink alapján javasoljuk a biológiai prognosztikai tényezők további vizsgálatát.

Nyilatkozat: A kézirat más folyóiratban korábban nem jelent meg és más folyóiratba nem került beküldésre. Dr. Kiss Evelin levelező szerző nyilatkozik, hogy a Hematológia-Transzfúziológia szerzői útmutatóját elolvasta.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása miatt a szerző anyagi támogatásban nem részesül.

Szerzői munkamegosztás: Az eset feldolgozását dr. Kiss Evelin végezte, a szakirodalmi adatok áttekintését dr. Jóna Ádám és prof. dr. Illés Árpád, dr. Simon Zsófia és dr. Kenyeres Anna végezték. A kéziratot valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők hálájukat fejezik ki a debreceni Hematológiai Osztály ápolóinak, beteghordóinak és minden dolgozójának, akik nélkül nem működne a betegellátása.

RÖVIDÍTÉSEK

OS	overall survival/ teljes túlélés
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
PRIMA PI	Primary Rituximab and Maintenance Prognostic Index
PFS	progression free survival/ progressziómentes túlélés
TF	treatment failure/ kezelés sikertelensége
FLEX	Follicular Lymphoma Evaluation Index
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
NK	natural killer cell/ természetes ölüsejtek
LDH	lactate dehydrogenase/ laktát dehidrogenáz
EZH2	Enhancer of Zeste homolog 2
ARID1A – AT	Rich Interaction Domain 1A
FOXO1	Forkhead Box O1
MEF2B	Myocyte enhancer binding factor 2B
CREBBP	CREB binding protein
POD24	progression of disease within two years/ 2 éven belüli progresszió
R-CHOP	rituximab- cyclophosphamid- doxorubicin- vincristin- prednisolone
RB	rituximab - bendamustine
R-CVP	rituximab- cyclophosphamid- vincristin- prednisolone
CMR	complete metabolic response/ teljes metabolikus válasz
CR	complete remission/ komplett remisszió
PR	partial remission/ parciális remisszió
ASCT	autologous stem cell transplantation/ autológ ősejt transzplantáció
DHAP	cisplatin- cytarabin- dexamethasone
BEAM/ BCNU	etoposide- cytarabine- melphalan
HR	hazard ratio/ relatív kockázat
ROC	receiver operating characteristic/ vevő működési karakterisztika
SUVmax	maximum standardized uptake value/ maximum standardizált felvételi érték
PET/CT	positron emission tomography/ computer tomography
Ly/Mo	lymphocyte/ monocyte ratio/ lymphocita/ monocita arány
HL	Hogdkin-lymphoma
ETF	early treatment failure/ korai kezelési sikertelenség
Tx	transplantation/ transzplantáció

IRODALOM

- [1] Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph



- Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014 Aug; 2014(48): 26–40. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu006>. PMID: 25174024; PMCID: PMC4155461.
- [2] Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013 Aug 8; 122(6): 981–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-491514>. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23777769; PMCID: PMC3739040.
- [3] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, 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 Sep 20; 27(27): 4555–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3991>. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19652063.
- [4] 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 Mar; 15(3): 1110–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1110>. PMID: 9060552.
- [5] Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, 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 Sep; 16(9): 1111–22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00169-2). Epub 2015 Aug 6. PMID: 26256760.
- [6] Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucort-Boulch D, Estell JA, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* 2018 Jul 5; 132(1): 49–58. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-816405>. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29666118; PMCID: PMC6034646.
- [7] Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hiddemann W, Marcus R, et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): a new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol* 2020 Dec; 95(12): 1503–10. <https://doi.org/10.1002/ajh.25973>. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32815559; PMCID: PMC7756469.
- [8] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7534> Epub 2015 Jun 29. PMID: 26124482.
- [9] Moccia AA, Schär S, Hayoz S, Piroso MC, Taverna C, Novak U, et al. Prognostic value of POD24 validation in follicular lymphoma patients initially treated with chemotherapy-free regimens in a pooled analysis of three randomized trials of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol*. 2021 Mar; 192(6): 1031–4. <https://doi.org/10.1111/bjh.17045>. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32805081.
- [10] Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. *Haematologica*. 2022 Jan 1; 107(1): 19–34. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278717>. PMID: 34985231; PMCID: PMC8719064.
- [11] Boo SH, O JH, Kwon SJ, Yoo IR, Kim SH, Park GS, et al. Predictive value of interim and end-of-therapy 18F-FDG PET/CT in patients with follicular lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Aug; 53(4): 263–9. <https://doi.org/10.1007/s13139-019-00602-0>. Epub 2019 Jun 29. PMID: 31456859; PMCID: PMC6694342.
- [12] Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol*. 2016 Jan; 95(1): 11–8. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2553-2>. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26576560; PMCID: PMC4700102.
- [13] Zhou Y, Zhao Z, Li J, Zhang B, Sang S, Wu Y, et al. Prognostic values of baseline, interim and end-of therapy 18F-FDG PET/CT in patients with follicular lymphoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Jul 23; 11: 6871–85. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S216445>. PMID: 31413633; PMCID: PMC6662523.
- [14] Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, 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 Aug 10; 29(23): 3194–200. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0736>. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21747087.
- [15] Luminari S, Biasoli I, Versari A, Rattotti S, Bottelli C, Rusconi C, 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 Feb; 25(2): 442–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt562>. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24412823.
- [16] Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol*. 2014 Oct; 1(1): e17–27. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)70008-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(14)70008-0). Epub 2014 Sep 17. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2014 Oct; 1(1): e16. PMID: 27030064.
- [17] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19; 339(21): 1506–14. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392104>. PMID: 9819449.
- [18] Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, Witzig TE, Habermann TM, Colgan JP, et al. Absolute lymphocyte count predicts overall survival in follicular lymphomas. *Br J Haematol*. 2006 Sep; 134(6): 596–601. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06232.x>. Epub 2006 Aug 1. PMID: 16889618.
- [19] Watanabe R, Tomita N, Kishimoto K, Koyama S, Ogusa E, Ishii Y, et al. Absolute monocyte count in follicular lymphoma patients treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Res*. 2013 Oct; 37(10): 1208–12. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.07.015>. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23927994.
- [20] Koh YW, Kang HJ, Park C, Yoon DH, Kim S, Suh C, et al. The ratio of the absolute lymphocyte count to the absolute monocyte count is associated with prognosis in Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor-associated macrophages. *Oncologist*. 2012; 17(6): 871–80. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0034>. Epub 2012 May 15. PMID: 22588324; PMCID: PMC3380887.



- [21] Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2012 Feb; 97(2): 262–9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050138>. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21993683; PMCID: PMC3269488.
- [22] Simon Z, Barna S, Miltenyi Z, Husi K, Magyar F, Jona A, et al. Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2016 Jan; 103(1): 63–9. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1884-z>. PMID: 26462809.
- [23] Belotti A, Doni E, Bolis S, Rossini F, Casaroli I, Pezzatti S, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome in follicular lymphoma and in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Apr; 15(4): 208–13. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.10.001>. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25468321.
- [24] Lee SF, Luque-Fernandez MA. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in follicular lymphoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 Nov 3; 7(11): e017904. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017904>. PMID: 29101140; PMCID: PMC5695484.
- [25] Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, DiGilio A, Ahmed S, Agrawal V, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018 Jun 15; 124(12): 2541–51. <https://doi.org/10.1002/cncr.31374>. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29645093; PMCID: PMC5990449.
- [26] Manna M, Lee-Ying R, Davies G, Stewart C, Oh DH, Peters A, et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jan; 60(1): 133–41. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1473576>. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29966465.
- [27] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: favorable long-term survival irrespective of pretransplantation rituximab exposure. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2017 Oct; 23(10): 1631–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.021>. Epub 2017 May 19. PMID: 28533060.
- [28] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Johnson R, Metzner B, Martín A, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT lymphoma working party Lym1 trial. *Bone Marrow Transpl*. 2021 Jun; 56(6): 1413–21. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01182-w>. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33452448.
- [29] Metzner B, Pott C, Müller TH, Casper J, Kimmich C, Petershofen EK, et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2021 Nov; 107(5): 543–52. <https://doi.org/10.1111/ejh.13691>. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34288114.
- [30] Yahya A, Radhwi O, Sobh M, Huebsch L, MacDonald D. Does upfront autologous stem-cell transplantation at first relapse improve outcome in transplant-eligible follicular lymphoma patients whose disease relapses within 24 Months? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Apr; 21(4): e423–7. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.12.011>. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33558203.
- [31] Sesques P, Bourcier J, Golfier C, Lebras L, Nicolas-Virelizier E, Hacini M, et al. Clinical characteristics and outcomes of relapsed follicular lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Hematol Oncol*. 2020 Apr; 38(2): 137–45. <https://doi.org/10.1002/hon.2713>. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31953963.
- [32] Helbig G, Krawczyk-Kulis M, Kopinska A, Liwoch R, Kyrz-Krzemien S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: safety profile and clinical outcome in a single-center experience. *Med Oncol*. 2014 Dec; 31(12): 310. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0310-3>. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25373321; PMCID: PMC4221626.
- [33] Alcantara M, Dupuis J, Mareschal S, Julian A, Cottreau AS, Becker S, et al. PET/CT before autologous stem cell transplantation predicts outcome in refractory/relapsed follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb; 42(2): 215–21. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2896-2>. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25239490.

