

À PROPOS DE L'AUTEUR



Roopesh Kansara, MD, FRCPC

Le Dr Roopesh Kansara est hématologue au Département de médecine interne de l'Université du Manitoba. Il est un professeur adjoint et le directeur du Programme de surspécialité en hématologie pour adultes, de l'Université du Manitoba. Il a complété sa formation en médecine et sa surspécialité en hématologie à l'Université du Manitoba, suivie d'une formation complémentaire en troubles lymphoprolifératifs au British Columbia Cancer Agency (Vancouver). Dr Kansara soigne les troubles hématologiques malins et bénins, mais avec un intérêt particulier pour les néoplasmes lymphoprolifératifs, notamment les lymphomes à cellules B du SNC.

LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME FOLLICULAIRE À LA PREMIÈRE RECHUTE

Le lymphome folliculaire (LF) est le sous-type le plus fréquent de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent à cellules B. Selon l'histologie, il est sous-catégorisé en grade 1, 2, 3A ou 3B¹. Un LF de grade 3B est considéré comme une forme agressive de la maladie et est pris en charge de la même manière que le lymphome diffus à cellules (LDGCB). L'intention de cet article est de discuter de la prise en charge du LF à la première rechute. Toutefois, il est crucial de connaître les stratégies de traitement en première intention, dans la planification du traitement en cas d'une rechute.

Le lymphome folliculaire est une maladie incurable, sauf pour un petit sous-groupe de patients atteints d'une maladie de stade limité (stade I/II); qui traités localement avec de la radiothérapie, peuvent avoir une chance guérison de 50 à 70 %². Pour ceux avec une maladie de stade avancé (stade III/IV), les stratégies de traitement en première intention comprennent : l'observation vigilante³⁻⁶, une monothérapie avec rituximab⁷ ou une association d'anticorps monoclonaux anti-CD20 et d'agents chimiothérapeutiques systémiques ou oraux. L'observation vigilante et la monothérapie avec rituximab sont généralement utilisées chez les patients de stade III/IV (y compris les stades limités avancés qui ne se prêtent pas à la radiothérapie) qui sont asymptomatiques et qui ne répondent pas aux critères pour l'amorce d'un traitement.

Pour les patients répondant aux indications d'un traitement initial, plusieurs options sont disponibles, qui combinent des anticorps monoclonaux anti-CD20 avec soit une chimiothérapie systémique ou des agents oraux (lénalidomide). Le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)⁸, le R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)⁹ et le R-FM (rituximab, fludarabine, mitoxantrone)¹⁰ ont été largement utilisés pour la prise en charge initiale du LF. R-CHOP et R-FM ont tous deux démontré des résultats similaires, mais ils ont montré une survie sans progression (SSP) à 3 ans et un délai avant l'échec du traitement (TTF) supérieurs à ceux du R-CVP¹¹. Les essais comparant la bendamustine et le rituximab (BR) au R-CHOP et/ou au R-CVP montrent une SSP supérieure et des toxicités moindres avec le protocole BR^{12,13}. Par conséquent, BR est l'option la plus utilisée pour le traitement initial des patients atteints de LF de grade 1 et 2. Certains centres ont extrapolé les résultats des études STIL et BRIGHT pour inclure les LF de grade 3A (qui étaient exclus de ces deux études), tandis que d'autres offrent un traitement de R-CHOP, à ce sous-ensemble de patients. L'ensemble actuel des données ne soutient pas l'utilisation de la greffe de cellules souches (GCS) après une immuno-chimiothérapie d'induction, comme traitement de première intention¹⁴. Au lieu de cela, après un traitement systémique initial, le rituximab en entretien (RE) est instauré pour les patients qui obtiennent une réponse complète (RC) ou partielle (RP) au traitement d'induction. Cette pratique est basée à la fois sur une amélioration de la SSP ou de la survie globale (SG)¹⁵. Il convient de noter qu'il n'existe actuellement aucune étude concluante démontrant un bénéfice de la SG avec le RE, et qu'il existe peu de données prospectives qui appuient l'utilisation du RE, par rapport à l'observation, à la suite d'un traitement avec le BR. Quelques études rétrospectives soutiennent toutefois le rôle du RE dans ce contexte¹⁶.

La prise en charge des patients atteints de LF non traité auparavant continue d'évoluer. Dans un essai de supériorité multicentrique international de phase 3 chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité auparavant,

qui visent à évaluer le rituximab en association avec le lénalidomide, comparé au rituximab en association à une chimiothérapie, les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'un des deux schémas thérapeutiques, suivi d'une monothérapie d'entretien avec rituximab. L'association de lénalidomide et rituximab (R2) comparée aux protocoles de R-chimiothérapie (BR, R-CHOP, R-CVP), a montré une SSP à 3 ans similaire dans les deux groupes, avec un taux de survie sans progression de 77 % (IC à 95 % : 72 à 80) dans le groupe R2 et de 78 % (IC à 95% : 74 à 82) dans le groupe R-chimiothérapie¹⁷. Ces résultats rendent donc disponible une nouvelle option de traitement sans chimiothérapie, pour les patients atteints de LF de grade 1 à 3A (**Tableau 1**). Ce protocole R2 n'a pas été approuvé pour une utilisation en première ligne, car l'essai clinique n'avait pas la puissance statistique pour démontrer une non-infériorité.

Un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20, l'obinutuzumab (O), est maintenant disponible comme traitement de première intention du LF. Une étude de 2017 a comparé les associations O-chimiothérapie (BO, O-CHOP, O-CVP) suivi

Variable	Rituximab- Lénalidomide Groupe (n = 513)	Rituximab- Chimiothérapie Groupe (n = 517)	Rapport de risques (IC = 95 %)	Valeur p
Statut de la réponse à 120 semaines, évalué par comité d'examen indépendant				
Réponse global – n ^{bre} (% [IC 95 %])	312 (61 [56-65])	336 (65 [61-69])		
Réponse complète, confirmée ou non confirmée - n ^{bre} (% [IC 95 %])	247 (48 [44-53])	274 (53 [49-57])		0,13
Réponse complète, confirmée - n ^{bre} (%)	142(28)	169 (33)		
Réponse complète, non confirmée - n ^{bre} (%)	105 (20)	105 (20)		
Réponse partielle - n ^{bre} (%)	65 (13)	62 (12)		
Réponse stable - n ^{bre} (%)	2(<1)	0		
Maladie en progression ou décès - n ^{bre} (%)	87 (17)	79 (15)		
Non évalué ou donnée manquante - n ^{bre} (%)	112 (22)	102(20)		
Statut de la réponse à 120 semaines, évalué par le chercheur				
Réponse global – n ^{bre} (% [IC 95 %])	335 (65 [61-69])	353 (68 [64-72])		
Réponse complète, confirmée ou non confirmée - n ^{bre} (% [IC 95 %])	283 (55 [51-60])	299 (58 [53-62])		0,38
Réponse complète, confirmée - n ^{bre} (%)	201 (39)	242(47)		
Réponse complète, non confirmée - n ^{bre} (%)	82(16)	57(11)		
Réponse partielle - n ^{bre} (%)	52(10)	54(10)		
Réponse stable - n ^{bre} (%)	0	0		
Maladie en progression ou décès - n ^{bre} (%)*	90(18)	94(18)		
Non évalué ou donnée manquante - n ^{bre} (%)	88(17)	70(14)		
Survie sans progression à 3 ans				
Taux, évalué par le comité d'examen indépendant - % (IC 95%)	77(72-80)	78(74-82)	1,10 (0,85-1,43)	0,48
Taux, évalué par le chercheur - % (IC 95%)	77 (72-80)	78(74-81)	0,94 (0,73-1,22)	0,63
Survie globale à 3 ans - % (IC 95%)	94(91-96)	94(91-96)	1,16 (0,72-1,861)	

Tableau 1. Efficacité (population en intention de traiter, ITT); adapté de Morschhauser F, et al, 2018

d'obinutuzumab en entretien (OE), aux associations R-chimiothérapie (BR, R-CHOP, R-CVP) suivi de RE dans le traitement du LF de grade 1-3A. Les résultats ont démontré une SSP à 3 ans significativement supérieure dans le groupe O-chimiothérapie, avec un taux de survie sans progression de 80,0 % dans le groupe O-chimiothérapie par rapport à 73,3 % dans le groupe R-chimiothérapie (rapport de risques de progression, de rechute ou de décès, 0,66 ; [IC à 95 % : 0,51 à 0,85]; $p = 0,001$)¹⁸. Le lénalidomide en association avec l'obinutuzumab (GALEN) semble également démontrer une efficacité dans le traitement de première intention¹⁹.

Le traitement à la première rechute est déterminé par de nombreux facteurs, notamment, l'âge du patient, l'état de performance, les signes de transformation histologique, l'approche en première ligne, le type d'anticorps monoclonal reçu, si un traitement d'entretien a été administré et le délai avant la première rechute. Parmi ces variables, l'âge et l'état de performance permettent une évaluation de l'admissibilité à un traitement systémique à haute dose/ GCS après un traitement de deuxième intention. Le délai avant la rechute est également un déterminant essentiel, car les patients qui rechutent dans les 2 ans suivant leur traitement initial ont tendance à avoir des issues moins favorables. Cette situation peut nécessiter des thérapies de sauvetage plus agressives^{20,21}.

Une association de chimiothérapie alternative est habituellement le traitement de choix en cas de rechute. La bendamustine peut être envisagée comme option de traitement de deuxième intention pour les patients sans exposition préalable à la bendamustine et sans transformation histologique. Dans un essai clinique datant de 2010, 161 patients ont été recrutés, avec une médiane de 2 traitements de chimiothérapie antérieurs. L'histologie était répartie ainsi : lymphome folliculaire (68 %),

lymphome à petits lymphocytes (20 %), lymphome de la zone marginale (11 %) et le lymphome lymphoplasmocytaire (1 %). Soixante patients (34,1 %) étaient réfractaires à leur dernière chimiothérapie, 53 (30,1 %) étaient réfractaires à un agent alkylant. Le taux de réponse global (TRG) était de 76 %, avec une durée médiane de la réponse de 10 mois²². Étant donné que les anticorps monoclonaux sont largement disponibles, la bendamustine peut être associée au rituximab (s'il n'est pas réfractaire) ou à l'obinutuzumab (s'il est réfractaire au rituximab). L'utilisation de BR dans le traitement des patients en rechute atteints d'un lymphome indolent ou à cellules du manteau (à l'exclusion des patients réfractaires au rituximab) a démontré une SSP médiane supérieure de BR par rapport à fludarabine-rituximab (FR) (54,5 mois contre 22,9 mois, respectivement, $p = 0,01$)²³. Pour les patients réfractaires au rituximab, la bendamustine peut être associée à l'obinutuzumab (BO), basé sur les résultats observés dans l'étude GADOLIN qui incluait des patients atteints de LNH indolent à cellules B, y compris le LF, de grade 1 à 3A²⁴. Dans cette étude, les patients ont été randomisés afin de recevoir soit BO suivi de OE, ou de la bendamustine en monothérapie. Après un temps d'observation médian de 32,6 mois (intervalle de 0,4 à 65,9) dans le groupe obinutuzumab plus bendamustine (OB) et de 29,3 mois (0 à 65,1) dans le groupe bendamustine en monothérapie (B), la survie sans progression a été significativement plus longue dans le groupe OB (médiane de 25,3 mois [IC à 95 % 17,4 - 36 mois] par rapport au groupe B en monothérapie (médiane de 14 mois [11,3-15,3]; rapport des risques 0,52 [IC à 95 % : 0,39 - 0,69]; $p = 0,0001$). Un bénéfice de la SG dans le groupe obinutuzumab (non atteinte par rapport à 53,9 mois, $p = 0,0061$) a également été observé²⁴. Un autre essai clinique

a récemment comparé l'efficacité de la bendamustine en association avec l'ofatumumab, un anticorps anti-CD20 de deuxième génération, à la bendamustine en monothérapie, chez des patients atteints d'un LNH indolent réfractaire au rituximab (y compris LF, grade 1-3A)²⁵. Contrairement aux résultats observés dans l'étude GADOLIN, cet essai n'a montré aucun bénéfice à l'ajout d'ofatumumab à la bendamustine, avec une SSP médiane évaluée par un CEI de 16,7 et 13,8 mois respectivement dans les groupes d'association et de monothérapie [rapport des risques (RR) = 0,82; $p = 0,1390$]. De plus, la survie globale (SG) médiane était de 58,2 et 51,8 mois dans les groupes d'association et de monothérapie respectivement (RR = 0,89, $p = 0,4968$). Pour les patients qui ont déjà reçu BR comme traitement de première intention et qui ne sont pas réfractaires, un retraitement avec BR peut constituer une approche raisonnable au moment de la première rechute. Les études StilNHL2 et GADOLIN ont permis le retraitement avec la bendamustine en contexte de rechute si les patients avaient déjà obtenu une réponse à la bendamustine. Toutefois, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les effets cumulatifs à long terme de la réexposition à la bendamustine, et pour ces raisons, le retraitement est rare.

Considérant que de nombreux patients peuvent avoir reçu BR en première intention, suivi de RE, plusieurs cliniciens choisissent d'autres options de deuxième intention telles que le CHOP, le CVP ou le lénalidomide, en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab (selon le statut réfractaire au rituximab). Une petite étude de phase II a montré un délai médian jusqu'à la progression d'environ 47 mois chez les patients atteints de LF en rechute traités par R-CHOP²⁶. L'essai CALGB 50401 comparant l'association lénalidomide

et rituximab (LR) au lénalidomide seul (L) a montré que le LR produisait un délai médian avant la progression (TTP) supérieur à celui du L seul (2 ans contre 1,1 an, respectivement)²⁷. Le même groupe a publié les résultats de l'étude AUGMENT dans laquelle des patients atteints de LNH indolent et récidivant (y compris le LF, de grade 1 à 3A) ont été randomisés, soit dans le groupe LR ou le groupe placebo-rituximab. Les résultats de cette étude ont montré une SSP supérieure dans le groupe LR par rapport au groupe placebo-rituximab (Figure 1), ainsi qu'une analyse secondaire montrant une SG favorable pour les patients atteints de LF ayant reçu le protocole LR (rapport des risques 0,45, $p = 0,02$)²⁸. Il convient de noter que cette analyse de sous-groupe n'avait pas la puissance statistique pour évaluer un avantage de la SG. Les protocoles en association avec le lénalidomide n'ont pas encore reçu d'autorisations réglementaires de Santé Canada.

Le lénalidomide en association avec l'obinutuzumab (LO) a également été étudié chez des patients atteints de LF récidivant, de grade 1 à 3A. Dans un essai de phase II, des patients atteints de LF en rechute ont été traités avec le protocole LO suivi, soit de 1 an de L ou de 2 ans d'O en entretien (OE). À la fin de la phase d'induction, le TRG chez les 86 patients évaluable était de 79 % (IC à 95% : 69-87), avec 38% des sujets ayant obtenu une RC (IC à 95% : 28-50)²⁹.

Dans le cas évident d'un LF transformé, le protocole CHOP (avec R) est le standard avec une histologie de LDGCB³⁰⁻³², alors que le protocole EPOCH ajusté à la dose (étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine) (avec R) peut être utilisé si l'histologie montre un lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements géniques double *hit* ou triple *hit*³³. La prise en charge de ces patients devient toutefois difficile si les patients subissent une transformation

de leur LF après le traitement initial par R-CHOP. Dans ce scénario, ces patients peuvent être traités avec des thérapies de sauvetage utilisées dans la prise en charge du LDGCB tels que GDP (gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine)³⁴, ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide)³⁵, DHAP (dexaméthasone, cytarabine à haute dose, cisplatine)^{34,35}, avec ou sans anticorps monoclonaux. Chez les patients qui ont subi une transformation du LF après le traitement initial par R-CHOP, un traitement de sauvetage suivi d'une autogreffe de cellules souches (AGCS) peut être envisagé.

Après une immuno-chimiothérapie systémique de deuxième intention, d'autres stratégies de consolidation peuvent être poursuivies, telles que

la GSC ou le traitement d'entretien, si les patients sont jugés admissibles. Si les patients sont candidats à une greffe de cellules souches, alors, une autogreffe de cellules souches (AGCS) ou une allogreffe de cellules souches (alloGCS) est envisagée, en particulier pour ceux qui ont une rechute précoce. L'étude CUP a démontré une amélioration significative de la SSP et de la SG chez les patients ayant reçu une AGCS par rapport ayant reçu seulement une chimiothérapie³⁶.

Le bénéfice de l'AGCS a également été démontré dans l'étude GELA/GOELAMS FL2000 auprès de patients en rechute qui n'avaient jamais été traités au rituxan³⁷, de même que chez ceux qui avaient été retraités au rituxan. L'étude a démontré une SG à 3 ans de 92 % (IC à 95% : 78-97) contre

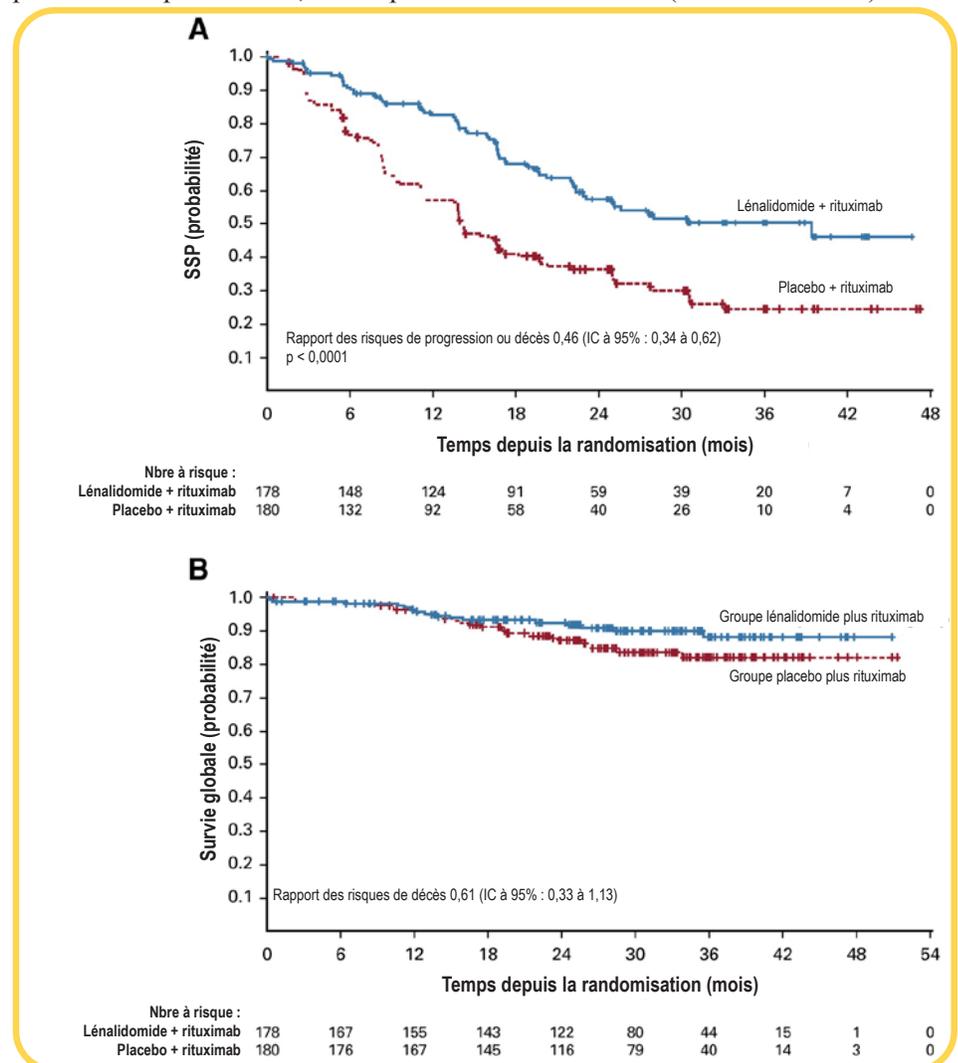


Figure 1. Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) tel qu'évaluées par le Comité d'examen indépendant dans la population en intention de traiter : (A) survie sans progression; (B) survie globale. Adapté de Leonard, JP et al, 2019

63 % (IC à 95 % : 51-72) ($p = 0,0003$), pour ceux qui avaient reçu une AGCS par rapport à une chimiothérapie seule. Il existe également des données rétrospectives démontrant un bénéfice de survie avec l'utilisation hâtive d'une greffe chez les patients qui ont rechuté précocement³⁸⁻⁴⁰. Il convient de noter que l'avantage de l'AGCS à l'ère moderne n'est pas clair, et qu'il peut y avoir des pratiques variées dans différents centres. Dans notre institution, nous nous dirigeons vers l'AGCS après une rechute au traitement de deuxième intention, en particulier pour les patients qui ont rechuté dans les 24 mois suivant le traitement de première ligne. L'alloGCS peut offrir un potentiel de guérison en raison de son effet greffon contre lymphome (GVL), mais seuls quelques patients sont admissibles. Plusieurs études ont démontré un bénéfice de l'alloGCS par rapport à l'AGCS, mais avec une mortalité liée à la transplantation plus élevée⁴¹⁻⁴³. Pour les patients présentant un échec précoce du traitement, l'AGCS et l'alloGCS avec donneurs apparentés produisent une SG similaire à 5 ans (~ 70%), mais avec un taux plus élevé de mortalité liée à la transplantation dans le groupe alloGCS⁴⁴. Le rôle de l'alloGCS n'est pas clair; même chez quelques jeunes patients sélectionnés atteints de LF réfractaire/récidivant, alors qu'émergent, en cette ère moderne, de nouveaux agents thérapeutiques. La stratégie optimale pour la greffe demeure encore floue.

Pour les patients qui ne sont pas candidats à la greffe, un traitement d'entretien avec des anticorps monoclonaux est recommandé après une immuno-chimiothérapie de sauvetage; si l'entretien n'a pas été administré auparavant ou a été administré à l'aide d'un anticorps monoclonal différent. L'entretien devrait également être envisagé après l'AGCS si cela est justifié. Chez les patients atteints de LF récidivant/réfractaire, le rituximab en entretien (RE) après une thérapie de sauvetage

à base de rituxan, a significativement amélioré la SSP¹⁵. Malgré le manque de preuves sur l'utilité du RE après l'AGCS, une publication consensuelle récente sur le traitement d'entretien après une AGCS, a recommandé l'utilisation du rituximab en entretien postgreffe chez les patients atteints de LF en rechute, sensibles à la chimiothérapie et naïfs au rituximab⁴⁵. Les cliniciens peuvent envisager l'utilisation de l'obinutuzumab en entretien (OE) chez les patients ayant reçu une chimiothérapie associée à l'O après une AGCS, pour les patients atteints de LF réfractaire au rituximab. Cependant, il n'y a aucun essai prospectif pour nous éclairer sur cette possible approche thérapeutique ni aucune donnée sur les toxicités potentielles post-GCS.

La prise en charge de la première rechute continuera d'évoluer à mesure que plusieurs nouvelles thérapies sont étudiées dans ce contexte. La nouvelle thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) montre des résultats prometteurs chez les patients atteints de LF en rechute⁴⁶. De plus, des données commencent à émerger avec l'utilisation d'anticorps bispécifiques dans le LF⁴⁷. En fin de compte, la prise en charge du LF à la première rechute tiendra compte, sans aucun doute, des progrès réalisés dans les stratégies de traitement, car les cliniciens continuent de s'efforcer d'obtenir les meilleurs résultats pour leurs patients atteints de LF en rechute.

Références :

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. *WHO Classification of Tumors. Vol 2. WHO Press*
2. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, et al. *Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. Blood. 2019;133(3):237-245. doi:10.1182/blood-2018-04-843540*
3. El-Galaly TC, Bilgrau AE, de Nully Brown P, et al. *A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. Br J Haematol. 2015;169(3):435-444. doi:10.1111/bjh.13316*

4. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. *Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. J Clin Oncol. 2012;30(31):3848-3853. doi:10.1200/JCO.2010.33.4474*
5. 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):516-522. doi:10.1016/S0140-6736(03)14110-4*
6. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. *Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol. 2004;22(8):1454-1459. doi:10.1200/JCO.2004.10.086*
7. 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):424-435. doi:10.1016/S1470-2045(14)70027-0*
8. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. *Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106(12):3725-3732. doi:10.1182/blood-2005-01-0016*
9. Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P, et al. *Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(28):4579-4586. doi:10.1200/JCO.2007.13.5376*
10. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. *R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2013;31(12):1506-1513. doi:10.1200/JCO.2012.45.0866*
11. Luminari S, Ferrari A, Manni M, et al. *Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2018;36(7):689-696. doi:10.1200/JCO.2017.74.1652*
12. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. *Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGTH study. Blood. 2014;123(19):2944-2952. doi:10.1182/blood-2013-11-531327*
13. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2*
14. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, et al. *Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. Haematologica. 2019;104(11):2241-2248. doi:10.3324/haematol.2018.209932*

15. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;76:216-225. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.021
16. Roschewski M, Hill BT. One Size Does Not Fit All: Who Benefits From Maintenance After Frontline Therapy for Follicular Lymphoma? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:467-476. doi:10.1200/EDBK_239065
17. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(10):934-947. doi:10.1056/NEJMoa1805104
18. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-1344. doi:10.1056/NEJMoa1614598
19. Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide (GALEN) in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy. *Blood*. Published online December 22, 2021: blood.2021013526. doi:10.1182/blood.2021013526
20. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1096-1101. doi:10.1002/ajh.24492
21. 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):2516-2522. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534
22. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(6):452-457. doi:10.3816/CLML.2010.n.079
23. Rummel M, Kaiser U, Balsec C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):57-66. doi:10.1016/S1470-2045(15)00447-7
24. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2259-2266. doi:10.1200/JCO.2017.76.3656
25. Rummel MJ, Janssens A, MacDonald D, et al. A phase 3, randomized study of ofatumumab combined with bendamustine in rituximab-refractory iNHL (COMPLEMENT A + B study). *Br J Haematol*. 2021;193(6):1123-1133. doi:10.1111/bjh.17420
26. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4711-4716. doi:10.1200/JCO.2004.04.020
27. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3635-3640. doi:10.1200/JCO.2014.59.9258
28. Leonard JP, Trnety 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):1188-1199. doi:10.1200/JCO.19.00010
29. Morschhauser F, Le Guillou S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(8):e429-e437. doi:10.1016/S2352-3026(19)30089-4
30. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-1022. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2
31. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9(2):105-116. doi:10.1016/S1470-2045(08)70002-0
32. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121-3127. doi:10.1200/JCO.2005.05.1003
33. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e609-e617. doi:10.1016/S2352-3026(18)30177-7
34. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593
35. Hagberg H, Gisselbrecht C, CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 4:iv31-32. doi:10.1093/annonc/mdj996
36. Schouten HC, Kvaloy S, Sydes M, Qian W, Fayers PM. The CUP trial: a randomized study analyzing the efficacy of high dose therapy and purging in low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:91-94.
37. Le Guillou S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 2011;96(8):1128-1135. doi:10.3324/haematol.2010.030320
38. Manna M, Lee-Ying R, Davies G, 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;60(1):133-141. doi:10.1080/010428194.2018.1473576
39. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1163-1171. doi:10.1016/j.bbmt.2017.12.771
40. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172-1179. doi:10.1016/j.bbmt.2018.03.022
41. Khouri IF, Milton DR, Gulbis AM, et al. Nine-Year Follow-up of Patients with Relapsed Follicular Lymphoma after Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant and Autologous Transplant. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5847-5856. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-1377
42. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14(5):737-744. doi:10.1093/annonc/mdg200
43. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 2003;102(10):3521-3529. doi:10.1182/blood-2003-04-1205
44. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer*. 2018;124(12):2541-2551. doi:10.1002/encr.31374
45. Kanate AS, Kumar A, Dreger P, et al. Maintenance Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas After Autologous Transplantation: A Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT. *JAMA Oncol*. 2019;5(5):715-722. doi:10.1001/jamaoncol.2018.6278
46. Hirayama AV, Gauthier J, Hay KA, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Blood*. 2019;134(7):636-640. doi:10.1182/blood.2019000905
47. Assouline SE, Kim WS, Sehn LH, et al. Mosunetuzumab Shows Promising Efficacy in Patients with Multiply Relapsed Follicular Lymphoma: Updated Clinical Experience from a Phase I Dose-Escalation Trial. *Blood*. 2020;136:42-4