

Follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome

Klinik, Diagnostik und Therapie einer häufigen Neoplasie

Die Diagnose des follikulären Lymphoms ist in der Regel einfach. Die Therapieplanung muss unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren, der Lebensqualität und der möglichen Spättoxizitäten bei langjährigem Verlauf individuell erfolgen. Der Einsatz von Rituximab hat die Prognose des follikulären Lymphoms verbessert, die Immunochemotherapie gilt als Standard. Neue Substanzen werden in nächster Zukunft das Therapiespektrum erweitern.

REINHARD ZENHÄUSERN



Reinhard
Zenhäusern

Das follikuläre Lymphom (FL) ist der zweithäufigste Typ der malignen Lymphome. Die Mehrheit der Patienten wird im fortgeschrittenen Stadium III/IV diagnostiziert. Die Erkrankung ist charakterisiert durch einen langjährigen indolenten Verlauf. Die primär abwartende Haltung ist beim asymptomatischen Patienten weiterhin eine vernünftige Option. Durch den Einsatz Antikörper-basierter Therapien hat sich die Prognose deutlich verbessert, die Behandlung ist jedoch nicht kurativ. Intensive Therapien wie Stammzelltransplantation sind einer kleinen Gruppe gut selektionierter Patienten vorbehalten. Aufgrund des langjährigen Verlaufs spielen die Lebensqualität und die Spättoxizität in der Betreuung und in der Therapiewahl eine zunehmend wichtige Rolle. Das klinische Bild des follikulären Lymphoms wird erläutert, und die aktuellen Therapieoptionen werden vorgestellt.

Epidemiologie und Klinik

Das FL gehört zur Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien und ist mit 20 bis 25% aller malignen Lymphome der zweithäufigste Subtyp (1). Das FL ist ein indolentes Lymphom, charakterisiert durch einen langjährig langsam fortschreitenden oder rezidivierenden klinischen Verlauf. Die Inzidenz hat in den letzten 20 Jahren zugenommen und beträgt zurzeit 5 bis 7 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Umweltfaktoren scheinen ursächlich eine Rolle zu spielen, spezifische ätiologische Faktoren wurden bisher nicht sicher identifiziert. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 55 bis 60 Jahren, beide Geschlechter sind annähernd gleich betroffen (2).

FL werden zu über 80 Prozent in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Typisch sind persistierende und/oder progrediente, meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen; eine Splenomegalie ist selten. Gelegentlich verursachen Lymphknotenkonglomerate, vor allem abdominal, Kompressionssymptome (Hydronephrose, Subileus, Schmerzen). Oft besteht eine niedriggradige Knochenmarkinfiltration, meist ohne Beeinträchtigung der Hämatopoese. Extranodale Manifestationen kommen in weniger als 20% der Fälle vor. Der Allgemeinzustand ist selten reduziert, B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiss) sind die Ausnahme. B-Symptome im Verlauf, insbesondere mit rasch grössenprogredienten Lymphknoten und erhöhter LDH, sind verdächtig auf eine histologische Transformation in ein aggressives Lymphom. In Langzeitstudien beträgt die Transformationsrate 20 bis 40%, dies unabhängig von einer vorausgegangenen Therapie.

ABSTRACT

The Follicular Lymphoma

Follicular lymphoma is a relatively common disease, the second most common lymphoma. The course of disease is characterized by slow growth, a high initial response rate, followed by relapses and progressive disease. Most patients are diagnosed with advanced disease, that is stage III or IV, and cannot be cured with currently available conventional therapies. Treatment should be administered only in case of clinical need, and watch and wait is still an reasonable option. With the introduction of antibody-based strategies (combined immunochemotherapy, rituximab maintenance, radioimmunotherapy) the clinical outcome of this patient population has remarkably improved and the median survival is now around 15 years. Autologous or allogeneic stem cell transplantation should be reserved for younger patients with early or aggressive relapse.

Keywords: follicular lymphoma, Rituximab, immunochemotherapy.

Eigentliche Risikofaktoren hierfür konnten nicht etabliert werden (3). Gelegentlich (15–20% der Fälle) können vorübergehend spontane Regressionen auftreten. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit liegt heute im Bereich von 15 Jahren (4).

Diagnostik

Histologie: Die Diagnose erfolgt histologisch auf der Basis einer Lymphknotenexstirpation oder einer ausreichend grossen Lymphknotenbiopsie. Das FL besteht aus kleinen Keimzentrumzellen, den Zentrozyten, und grösseren Zentroblasten, wobei typischerweise die Zentrozyten dominieren. Anhand der Anzahl der Zentroblasten pro Gesichtsfeld (40 x Vergrösserung, high power field [HPF]) werden drei Subtypen definiert: Grad I: 0–5, Grad II 6–15, Grad III > 15 Zentroblasten/HPF. Das FL Grad I, II hat einen indolenten Verlauf. Das FL Grad III wird aufgrund morphologischer Kriterien in die Subtypen IIIA und IIIB unterteilt. Der Typ IIIA verhält sich klinisch eher indolent, während der Typ IIIB (ausschliesslich Zentroblasten) einen aggressiven Verlauf zeigt.

Molekulargenetik: Typisch ist die chromosomale Translokation t(14;18), die in 80 bis 90% der Fälle nachweisbar ist. Hierbei führt die Umlagerung des auf Chromosom 18 lokalisierten Onkogens bcl-2 an den auf Chromosom 14 lokalisierten Immunglobulinpromotor zu einer Überexpression des «Anti-Apoptosegens» bcl-2 (1). Der Nachweis der chromosomalen Translokation t(14;18) mittels Polymerase-Kettenreaktion kann als diagnostisches Kriterium dienen oder zur Erkennung residueller Lymphomzellen nach Therapie herangezogen werden. Die prognostische Bedeutung dieser minimalen residuellen Störung ist noch nicht definitiv geklärt; sie wird deshalb nicht routinemässig bestimmt.

Immunphänotyp: Immunphänotypisch werden die B-Zell-Antigene CD19, CD20, CD79a stark exprimiert. CD10 und CD23 sind wechselnd exprimiert. Die fehlende Expression von CD5, CD43 und CD11c erlaubt die Abgrenzung von anderen Lymphomentitäten, zum Beispiel dem Mantelzelllymphom oder der chronisch lymphatischen Leukämie (1).

Staging: Die Therapie des FL ist abhän-

Tabelle 1:

FLIPI

Internationaler Prognostischer Index für folliculäre Lymphome

- ▲ Alter > 60 Jahre
- ▲ Stadium III und IV
- ▲ LDH > normal
- ▲ Hämoglobin < 120 g/l
- ▲ > 5 befallene Lymphknotenregionen

Faktoren	Risiko	5-Jahres-Überleben (%)	10-Jahres-Überleben (%)
0-1	niedrig	90,6	70,7
2	intermediär	77,6	50,9
≥ 3	hoch	52,5	35,5

Tabelle 2:

Stadieneinteilung für Lymphome nach Ann-Arbor

Stadium I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IIE)
Stadium II	Befall von mindestens zwei Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfelseite (II). Befall eines extralymphatischen Organs neben mindestens einer Lymphknotenregion auf der gleichen Zwerchfelseite (IIE)
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III); die Milz ist ebenfalls befallen (IIIS); ein extralymphatisches Gewebe ist ebenfalls befallen (IIIE); Milz und extralymphatisches Gewebe sind ebenfalls befallen (IIISE)
Stadium IV	Befall von mindestens einem nicht lymphatischen Gewebe (Lunge, Leber, Knochenmark) mit oder ohne Lymphknotenbefall

E: Befall extralymphatischer Gewebe oder Ausbreitung vom Lymphknoten in umgebendes Gewebe. Lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix
 S: Milzbefall
 A- oder B-Stadium: Verlust von > 10% des Körpergewichts in 6 Monaten, Fieber > 38 °C, Nachtschweiss

gig vom initialen Stadium, weshalb eine fundierte Standortbestimmung wichtig ist. Diese umfasst eine CT-Untersuchung von Hals, Thorax und Abdomen sowie eine Knochenmarkuntersuchung. Die laborchemischen Analysen umfassen ein Differenzialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, LDH, Harnsäure, Beta-2-Mikroglobulin sowie Screeningtests für HIV, Hepatitis B und C. Ein PET-CT wird nicht generell empfohlen, kann aber in Einzelfällen zur Bestimmung eines lokalisierten Stadiums hilfreich sein. Auf der Basis dieser Standortbestimmung erfolgt die Einteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation in 4 Stadien (Tabelle 1). **Prognosefaktoren:** Der Langzeitverlauf und die Prognose des FL variieren erheblich. Im Jahr 2004 wurde der «Internationale Prognostische Index» für FL (FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index) etabliert, basierend auf den klinischen Parametern Alter, Stadium, Hämoglobin, LDH und Anzahl befallener Lymphknotenareale (5) (Tabelle 2). Dieser

Index erlaubt es in Zukunft, die Behandlung risikoadaptiert zu optimieren.

Therapie

Die Therapiestrategie ist abhängig von der Histologie (Grading), dem Stadium (Ann-Arbor), Alter, Komorbiditäten, Beschwerden und nicht zuletzt der Präferenz des Patienten. FL Grad IIIB werden aufgrund des aggressiven Verlaufs wie diffus grosszellige Lymphome behandelt.

Erstlinientherapie

Lokalisiertes Stadium I und II

Nur etwa 15 bis 20% der Fälle werden im lokalisierten Stadium I oder II diagnostiziert. Die alleinige Strahlentherapie mit Gesamtdosen von 30 bis 40 Gy führt zu langjährigen Remissionen mit krankheitsfreiem Überleben von 40 bis 60% nach 10 Jahren (6). Dabei wurde mehrheitlich eine regionale (Involved-field)-Bestrahlung durchgeführt. Eine anschließende Chemotherapie scheint keinen

Vorteil zu erbringen. Bei Patienten mit grossen Lymphomen und ungünstigen Prognosefaktoren (FLIPI > 2) kann eine initiale Chemotherapie vor Involved-field-Strahlentherapie eine mögliche Option sein. Gute Langzeitresultate basieren allerdings auf Phase-II-Studien.

Fortgeschrittenes Stadium III und IV

Der Verlauf ist gekennzeichnet durch mehrere Therapielinien, alternierend mit therapiefreien Intervallen über Monate und Jahre. Da das Therapieziel nicht kurativ ist, muss die Therapiestrategie mit den vorhandenen Optionen langfristig geplant werden (12).

Eine Behandlung sollte grundsätzlich nur bei klinischen Symptomen oder rascher Progredienz eingeleitet werden. Eine abwartende Haltung («watch and wait») beim asymptomatischen Patienten ist weiterhin legitim. In randomisierten Studien konnte kein Überlebensvorteil durch eine unmittelbar beginnende Therapie gezeigt werden. Die mediane Zeit bis zur Therapiebedürftigkeit betrug im Beobachtungsarm 3 Jahre, ein Viertel der Patienten blieben bis 10 Jahre ohne Behandlung (7).

In einer aktuellen prospektiven Studie wird eine initiale Behandlung mit Rituximab (4 wöchentliche Behandlungen plus Erhaltungstherapie alle 2 Monate über 2 Jahre) versus einen Beobachtungsarm verglichen. Erste Ergebnisse zeigen einen Vorteil der Rituximab-Behandlung bezüglich der medianen Zeit bis zu einer notwendigen Chemotherapie respektive Lymphomprogression (8). Die Beobachtungszeit ist jedoch zu kurz für eine definitive Wertung dieser Strategie.

Immunochemotherapie

Zu den etablierten konventionellen Chemotherapien gehören Chlorambucil, häufiger Kombinationen von Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison (CVP); Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) oder Purinanaloge (2-Chlorodeoxyadenosine, Fludarabine). Intensivere Therapieschemata ergaben höhere Remissionsraten und ein verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS), verbesserten jedoch das Gesamtüberleben (OS) nicht (9). Heutzutage ist die Primärtherapie mit Rituximab (R) allein oder in Kombination mit einer Che-

motherapie (Immunochemotherapie) der Standard beim fortgeschrittenen FL (10,11). In mehreren randomisierten Studien konnte eine signifikante Verbesserung nicht nur des PFS, sondern auch des OS mit einer Immunochemotherapie gezeigt werden. In der klinischen Praxis werden am häufigsten Rituximab allein oder die Kombinationen R-CVP (8 Zyklen) respektive R-CHOP (6 Zyklen) eingesetzt (13,14). Eine alleinige Rituximabtherapie führt in bis zu 40% der Patienten zu einer über 10 Jahre andauernden Therapiefreiheit (15). Eine neuere Option ist die Kombination von Rituximab mit Bendamustin (B-R). Im Vergleich zu R-CHOP wurden in einem gemischten Patientenkollektiv (52% FL) ein identisches Ansprechen, eine höhere CR-Rate und PFS bei deutlich besserer Verträglichkeit erzielt (16).

Aufgrund einer höheren Myelotoxizität und in Hinblick auf eine allfällige autologe Stammzelltransplantation (ASCT) werden Purinanaloge in der Erstlinientherapie eher gemieden. Welche Primärtherapie eingesetzt wird, muss individuell mit den Patienten entschieden werden, basierend auf den vorhandenen Literaturdaten, der klinischen Situation, den Prognosefaktoren, den Patientencharakteristika und schliesslich der Präferenz des Patienten. Durch neue Substanzen wie Bortezomid und Lenalidomid wird die Therapiepalette in Zukunft noch erweitert. Vor Kurzem hat die Schweizerische Arbeitsgruppe für Klinische Krebsforschung (SAKK) die Studie SAKK 35/01 aktiviert. Das Ziel der Studie ist es, in der Erstlinientherapie der FL die Aktivität der Kombination von Rituximab und Lenalidomid gegenüber einer alleinigen Therapie mit Rituximab zu bestimmen.

Erhaltungstherapie, Konsolidierung

Eine Möglichkeit, die Therapieresultate weiter zu verbessern, ist eine Erhaltungstherapie mit Rituximab. Die SAKK hat diese Strategie bereits vor Jahren in einer randomisierten Studie untersucht und bei Patienten mit unbehandeltem oder rezidiertem FL einen signifikanten Vorteil der Erhaltungstherapie gezeigt (15). Das Konzept wurde durch andere Studien bestätigt. In der PRIMA-Studie (Primary Rituximab and Maintenance) wurde bei 1271 neu diagnostizierten Patienten mit FL

die Bedeutung einer Rituximab-Erhaltungstherapie (Rituximab 375 mg/m² alle 2 Monate während 2 Jahren) nach einer Immunochemotherapie untersucht. Nach einem Follow-up von 36 Monaten lag das PFS im Rituximab-Arm bei 75%, im Beobachtungsarm bei 58%; zudem zeigte sich eine Verbesserung der Remissionen im Verlauf der Therapie (18). Ob auch das OS verbessert wird, muss abgewartet werden. Heute gilt eine Rituximab-Erhaltungstherapie mehrheitlich als Standard.

Alternativ als Konsolidierung steht die Radioimmunotherapie (RIT) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) zur Verfügung (20). Die FIT-Studie (First-Line Indolent Trial) untersuchte den Nutzen und die Sicherheit einer Konsolidierungstherapie mit Zevalin bei 414 Patienten mit FL nach einer Remissionsinduktion. Nach einem medianen Follow-up von 5,5 Jahren konnte das PFS im Median um 40 Monate verlängert werden (54 versus 14 Monate in der Kontrollgruppe). Das Tumoransprechen hat sich im Verlauf verbessert, Verträglichkeit und Lebensqualität waren gut (21). Rituximab und Zevalin sind beide valable Optionen als Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie mit Verbesserung der Prognose des FL; ein direkter Vergleich existiert nicht. Der Stellenwert einer Hochdosis-Chemotherapie mit ASCT als Konsolidation in der Erstlinientherapie ist nicht gesichert und sollte ausserhalb klinischer Studien nicht durchgeführt werden (23). Die Therapiewahl muss, nach Abwägung aller Vor- und Nachteile, der behandelnde Arzt zusammen mit dem informierten Patienten entscheiden.

Rezidivtherapie

Falls zugänglich, ist eine erneute Lymphknotenbiopsie zum Ausschluss einer sekundären Transformation in ein aggressives Lymphom anzustreben. Bei langsamer Progression kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Bei beschwerdefreiem Patienten ist eine abwartende Haltung akzeptabel. Kleinere Studien zeigten gute und anhaltende Remissionen mit einer niedrig dosierten Strahlentherapie (2 x 2 Gy). Die Wahl des Therapieschemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie und vom therapiefreien Intervall. Im Fall von Spätrezidi-

ven bietet sich eine erneute Immunochemotherapie an, entweder analog zur Primärtherapie oder besser mit Wechsel der Chemotherapie (z.B. CHOP nach initial Chlorambucil, CVP oder Bendamustin) in Kombination mit Rituximab.

Alternativ zeigen Kombinationen mit Purinanaloga wie z.B. R-FC (Fludarabine, Cyclophosphamid) oder R-FCM (Fludarabine, Cyclophosphamid, Mitoxantron) eine gute Wirksamkeit, sofern die Stammzelltoxizität für weitere Behandlungen nicht hinderlich ist (17). Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab in der Rezidivbehandlung ist etabliert, verbessert signifikant das PFS und laut einer Metaanalyse ebenfalls das OS (19). Schwieriger ist die Situation bei frühem Rezidiv oder Progression oder unter einer Erhaltungstherapie. Bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand ist eine konsolidierende Hochdosistherapie mit ASCT eine mögliche Option, mit zum Teil langen Remissionen und Verbesserung des OS (24). Der Einsatz der RIT (Zevalin) ergab hohe Ansprechraten und Langzeitremissionen beim rezidivierenden/refraktären FL und kann auch bei älteren Patienten mit guter Verträglichkeit eingesetzt werden (22). Die allogene SCT ist aufgrund des induzierten Graft-versus-Lymphoma-Effekts die einzige kurative Therapieoption. Auch mit einer reduzierten Konditionierung ist die therapieassoziierte Mortalität dieser Behandlung erheblich; sie kommt daher nur für eine kleine, gut selektierte Patientengruppe infrage (25, 26). Falls immer möglich, sollten Patienten mit rezidivierendem FL im Rahmen klinischer Studien mit neuen innovativen Substanzen (z.B. Bortezomib, Lenolidomid, Bendamustin, Antikörper) behandelt werden.

Zusammenfassung

Die Diagnose des FL stellt in der Regel keine Probleme. Für die Behandlung steht heute eine breite Palette an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Therapieplanung muss individuell erfolgen, unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren, der Lebensqualität und der möglichen Spättoxizitäten bei langjährigem Verlauf. «Watch and wait» ist weiterhin eine Option. Der Einsatz von Rituximab hat die Prognose beim FL verbessert, die Immunochemotherapie

Merkmale

- ▲ **Das follikuläre Lymphom** ist der zweithäufigste Lymphomtyp mit typischerweise chronischem indolentem Verlauf.
- ▲ **80% der Patienten** sind bei der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium III und IV.
- ▲ **Asymptomatische Patienten** können beobachtet werden («watch and wait»).
- ▲ **Standardtherapie** beim fortgeschrittenen Stadium ist eine Antikörpertherapie mit Rituximab allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie.
- ▲ **Eine Rituximab-Erhaltungstherapie** in der Erstlinie und im Rezidiv ist etabliert.
- ▲ **Die Radioimmunotherapie** ist eine gute Option als Konsolidation und im Rezidiv.
- ▲ **Die Behandlung des follikulären Lymphoms** ist nicht kurativ.
- ▲ **Bei langjährigem Verlauf** ist auf Lebensqualität und Spättoxizität zu achten.

gilt als Standard, ebenso die Erhaltungstherapie. Neue Substanzen werden in nächster Zukunft das Therapiespektrum erweitern. ▲

Dr. med. Reinhard Zenhäusern
 Chefarzt Onkologie, Hämatologie
 Spitalzentrum Oberwallis
 3900 Brig
 E-Mail: reinhard.zenhausern@hospitalvs.ch

Referenzen:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds). *World Health Organisation classification of tumors of haemopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press, Lyon, 2008.
2. Chiu BC, Weissenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin lymphoma* 2003; 4: 161-168.
3. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993; 20 (Suppl 5): 75-88.
4. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8447-8452.
5. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
6. Ott OJ, Rödel C, Gramatzki M et al. Radiotherapy for stage I-III nodal low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 694-701.
7. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516-522.
8. Ardeshtna KM et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010; a 6.
9. Barosi G, Carella A, Lazzarino M et al. Management of nodal indolent non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone marrow Transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1236-1257.
10. Buske C, Weigert O, Dreyling M et al. Current status and perspective of antibody therapy in follicular lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 104-113.

11. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.
12. Feuerlein K, Zucca E, Ghielmini M. First line treatment of follicular lymphoma – a patient-oriented algorithm. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 325-334.
13. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.
14. 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 CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
15. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-4423.
16. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate compared to CHOP plus rituximab as first line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009; 114: 168-169.
17. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study for the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064-3071.
18. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized trial. *Lancet* 2010; 377: 42-51.
19. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JNCI* 2009; 101: 248-255.
20. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156-5164.
21. Hagenbeek A, Radford J, Van Hoof A et al. 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) Consolidation of First Remission In Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-up of 66.2 Months From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial (FIT) In 414 Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2010; a 594.
22. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463.
23. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F et al. Prospective, multi center randomized GITMO/IL trial comparing intensive (R_HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111: 4004-4013.
24. Schouten HC, Quin W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-3927.
25. Biermann PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR et al. Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation. The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3744-3753.
26. Khouri IS, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111: 5530-5536.