

# Follikuläre Lymphome

## Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OÄ Dr. Natalia Magdalena Rotter (OKL); OA Dr. Bernhard Doleschal PhD (OKL), FA Dr. Lukas Scagnetti (KWG)
Leitlinie geprüft von:	OA Dr. Sigrid Machherndl-Spandl (OKL), Prim. Dr. Johannes Andel (PEK); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); OA Dr. Gregor Aschauer (OKL)
Fachliche Freigabe:	OÄ Dr. Natalia Magdalena Rotter Revision v. 17.05.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Allgemeines</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Diagnostik und Scoring</b> .....	<b>3</b>
2.1	Diagnostik .....	3
2.2	Weitere Diagnostik vor Therapie (für go-go und slow-go Patienten) .....	3
2.3	Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation .....	4
2.4	Prognostische Scores .....	5
2.5	Behandlungsindikation .....	6
2.6	Fertilität .....	6
<b>3</b>	<b>Behandlungsplan</b> .....	<b>7</b>
3.1.	Erstlinientherapie .....	7
3.2	Rezidivtherapie/Zweitlinientherapie .....	9
<b>4</b>	<b>Besondere klinische Situationen</b> .....	<b>11</b>
	Covid-19 .....	11
<b>5</b>	<b>Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>12</b>
5.1	Responsekriterien für Non-Hodgkin-Lymphome.....	12
5.2	Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss.....	14
<b>6</b>	<b>Dokumentation und Qualitätsparameter</b> .....	<b>15</b>
<b>7</b>	<b>Literatur/Quellenangaben</b> .....	<b>15</b>
	<b>Anhang: Therapieprotokolle</b> .....	<b>18</b>
	<b>Anhang: Studienblatt</b> .....	<b>18</b>
	<b>Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)</b> .....	<b>18</b>

## 1 Allgemeines

- Die Therapie der (PCFCL) primär kutanen Keimzentrumslymphome (Borrelien-PCR!) wird nicht in der vorliegenden SOP abgehandelt.
- Follicular large B-cell lymphoma (FLBL lt. WHO 2022 , ehemals Follikuläre Lymphome Grad 3B) (35) werden als aggressives Lymphom betrachtet und sind entsprechend der Empfehlungen wie ein „Diffus großzellige B-Zellymphom“ zu behandeln (siehe [Leitlinie DLBCL](#)).

## 2 Diagnostik und Scoring

### 2.1 Diagnostik

Histologische Diagnose auf der Basis einer operativen Lymphknotenexstirpation, bei nicht zugängigen (z.B: retroperitonealen) Lymphknoten kann alternativ eine Lymphknotenbiopsie vorgenommen werden. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist nicht ausreichend. Eine Diagnosestellung nur aus dem Knochenmark ist nicht ausreichend.

Der histologische Bericht sollte die Diagnose entsprechend der WHO Klassifikation 2022 benennen (35). Es wird nun das klassische Follikuläre Lymphom (cFL), das FLBCL und das Follicular lymphoma with uncommon features (uFL) unterschieden.

Beim klassischen Follikulären Lymphom (cFL) ist lt. neuer WHO Klassifikation 2022 das Grading (Grad 1-2, 3A) aufgrund fehlender Reproduzierbarkeit und gleicher Therapie nur noch optional. Das Follikuläre Lymphom Grad 3B (WHO 2016) wird in der neuen WHO Klassifikation 2022 jetzt als Follicular large B-cell lymphoma (FLBL) bezeichnet und wie ein aggressives Lymphom behandelt. Bei cFL Grad 3A RS mit Pathologie bzgl. Abgrenzung und Referenzpathologie anstreben.

### 2.2 Weitere Diagnostik vor Therapie (für go-go und slow-go Patienten)

1. Anamnese, insbesondere von B-Symptomen, Körperliche Untersuchung (LK-Status, Hepato-/ Splenomegalie)
2. Anamnese/Information bzgl. Impfungen im Allgemeinen, insbesondere Influenza- und Covid-19 Impfung und Nutzen einer Umgebungsimpfung (Influenza, Covid-19)
3. Peripheres Blut
  - a. Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten
  - b. BSG, Gesamteiweiß, Immunglobuline quantitativ, bei V.a. auf Paraproteinämie Immunelektrophorese,  $\beta_2$ -Mikroglobulin
  - c. GOT, GPT, AP,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Kreatinin, GFR, Harnsäure, Blutzucker, LDH, (pro)BNP
  - d. Quick-Wert, PTT
  - e. Virusserologie (Hep B, C, HIV)
  - f. Oberflächenmarker durch FACS-Analyse (nur bei leukämischem Verlauf): kappa/lambda, CD 19, 20, 5, 23, 10, 75 \*
  - g. Molekularbiologie: IgH, bcl2 \*,
4. Knochenmarkpunktion\*
  - a. Knochenmarkzytologie\* , FACS Marker siehe oben, Knochenmarkhistologie (IHC: CD 20, 3, 5, 10, Bcl2, Bcl6, Cyclin D1, CD21 oder CD23)\*
  - b. Zytogenetik (FISH, PCR) für (14;18) zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL\*
  - c. Molekularbiologie: IgH, bcl2\*, EZH2 Mutationsstatus (nur bei geplanter Therapie mit R-CHOP (NGS))(32)

## 5. Bildgebung/Sonstiges

- a. CT Hals/CT Thorax/CT Abdomen (PET nur bei Stadium I/II vor lokaler Radiatio, um ein limitiertes Stadium abzusichern)
- b. Falls PET-CT: der Lymphknoten mit dem höchsten SUV sollte extirpiert werden, um ein hochmalignes NHL auszuschliessen
- c. (alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle)
- d. Herzultraschall (LVEF in %), EKG
- e. Ggf. Punktion von Ascites, Pleuraergüssen (mit Zytologie, FACS-Analyse)
- f. Ggf. EZH2 Mutationsstatus aus histologischem Präparat anfordern, falls kein KM-Befall vorliegt (nur bei geplanter Therapie mit R-CHOP (NGS via Pathologie))(32)

### EZH2-Mutationsstatus:

In einer retrospektiven Analyse der GALLIUM-Studie zeigt sich, dass Patienten mit EZH2 Mutationen unter einer anti-CD20-AK+CHOP-Therapie einen längeren PFS haben wie Patienten mit EZH2-Wildtyp. Auch gibt es in der Arbeit einen PFS-Vorteil beim Patienten mit EZH2-Mutation zugunsten CHOP vs. Bendamustin. Es gibt bisher keinen OS-Vorteil. Aufgrund der geringen Patientenzahl und derzeitigen Datenlage wird eine generelle Therapientscheidung auf Basis des EZH2-Mutationsstatus zwischen CHOP und Bendamustin aktuell NICHT empfohlen. (32)

\* nicht obligat bei „watch and wait“ - Strategie, wenn durch andere Lymphomanifestationen ein fortgeschrittenes Stadium bereits gesichert ist.

## 2.3 Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
III <sub>1</sub>	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III <sub>2</sub>	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

### B-Symptome

- nicht erklärbares Fieber > 38°C
- nicht erklärbarer Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

## 2.4 Prognostische Scores

### Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 4 befallene Lymphknotenregionen</li> <li>▪ LDH-Erhöhung</li> <li>▪ Alter &gt; 60 Jahre</li> <li>▪ Stadium III oder IV</li> <li>▪ Hämoglobin &lt;12g/dl</li> </ul>		
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) - Score*		
Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	10-Jahres-Überlebensrate in %
0 – 1	Niedrig	62 – 71
2	Intermediär	48 – 51
3 – 5	Hoch	34 – 36

Solal-Céligny 2004; van de Schans 2009

### FLIPI 2

Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI 2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\beta</math>2-Mikroglobulin &gt; ULN (upper limit of normal)</li> <li>▪ LoDLIN (longest diameter of the largest involved node) longer than 6 cm</li> <li>▪ BMI bone marrow infiltration</li> <li>▪ Hb &lt; 12g/dl</li> <li>▪ Alter &gt; 60 Jahre</li> </ul>

Risikogruppe (Anzahl der Faktoren)		3aPFS	5aPFS
low risk	0	90,9%	79,5%
intermediate risk	1-2	69,3%	51,2%
high risk	3-5	51,3%	18,8%

### POD 24

Trotz des guten Outcomes für Patienten mit unbehandeltem follikulärem Lymphom unter R-Chemotherapie plus R-Erhaltung, zeigen 20-35% der Patienten eine progrediente Erkrankung, einen Relapse oder versterben innerhalb von 2 Jahren. Patienten mit frühem Progress zeigen ein schlechteres Überleben wie Patienten mit späterer Progression.(29) Diese Patienten sollten einer Studie oder einem aggressiveren Therapieregime (HD-CTX, CART) zugeführt werden.

### FLIPI24

Der FLIPI24 ([Calculator](#)) bezeichnet ein neues Prognosemodell auf der Basis von 5 klinischen Parametern (Alter, Hb, WBC, beta-2-MG, LDH), anhand dessen die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv innerhalb der ersten 24 Monate nach Erstlinientherapie berechnet wird. Obwohl bisher keine eindeutige Therapiempfehlung für Hochrisikopatienten besteht, können doch evtl. therapeutische Konsequenzen für diese Patienten gezogen werden (Obinutuzumab statt Rituximab, Anti-CD20 Erhaltung empfohlen, ggf. Erwägung von prophylaktischer Stammzellsammlung, engmaschige Nachsorge) (36;37).

## 2.5 **Behandlungsindikation**

Da es sich bei Follikulären Lymphom um eine indolente, nicht kurative Erkrankung handelt, sollte eine Therapie nur bei symptomatischer Erkrankung erfolgen. Diese Kriterien sind durch die GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) sowie die BNLI (British National Lymphoma Investigation Criteria for Initiation of therapy) definiert. (30,31) Andernfalls sollte eine watch & wait Strategie verfolgt werden. Eine frühzeitige Rituximab-Therapie bei low tumor burden FL (Stage II-IV) verlängert die Zeit zur ersten systemischen Immun-(chemo)-therapie (TTNT), die Zeit zur Zweitlinientherapie sowie das OS bleiben unverändert und sollte daher nicht regelhaft verwendet werden.(38;39)

Behandlungsindikation nach GELF und BNLI
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beteiligung von &gt; 3 LK (jede Lokalisation &gt; 3cm)</li> <li>▪ Bulky disease &gt; 7cm (nodal oder extranodal)</li> <li>▪ B-Symptome oder Pruritus</li> <li>▪ Risiko einer Organkompression bzw. Funktionseinschränkung</li> <li>▪ Zytopenie (Leukos &lt; 1 G/l, Hb &lt; 10g/dl, Th &lt; 100 G/l)</li> <li>▪ Leukämie (&gt; 5 G/l maligne Zellen)</li> <li>▪ Splenomegalie (&gt; 16 cm im CT)</li> <li>▪ Maligne Pleuraergüsse oder Aszites</li> <li>▪ Schneller Progress innerhalb von 3 Monaten</li> <li>▪ Renale Infiltration</li> </ul>

## 2.6 **Fertilität**

**Männer:** Bei einem Teil mit dem CHOP-Protokoll behandelte Männer kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese. Da dies im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, sollte bei Kinderwunsch vor der Chemotherapie eine Samenkonservierung erfolgen.

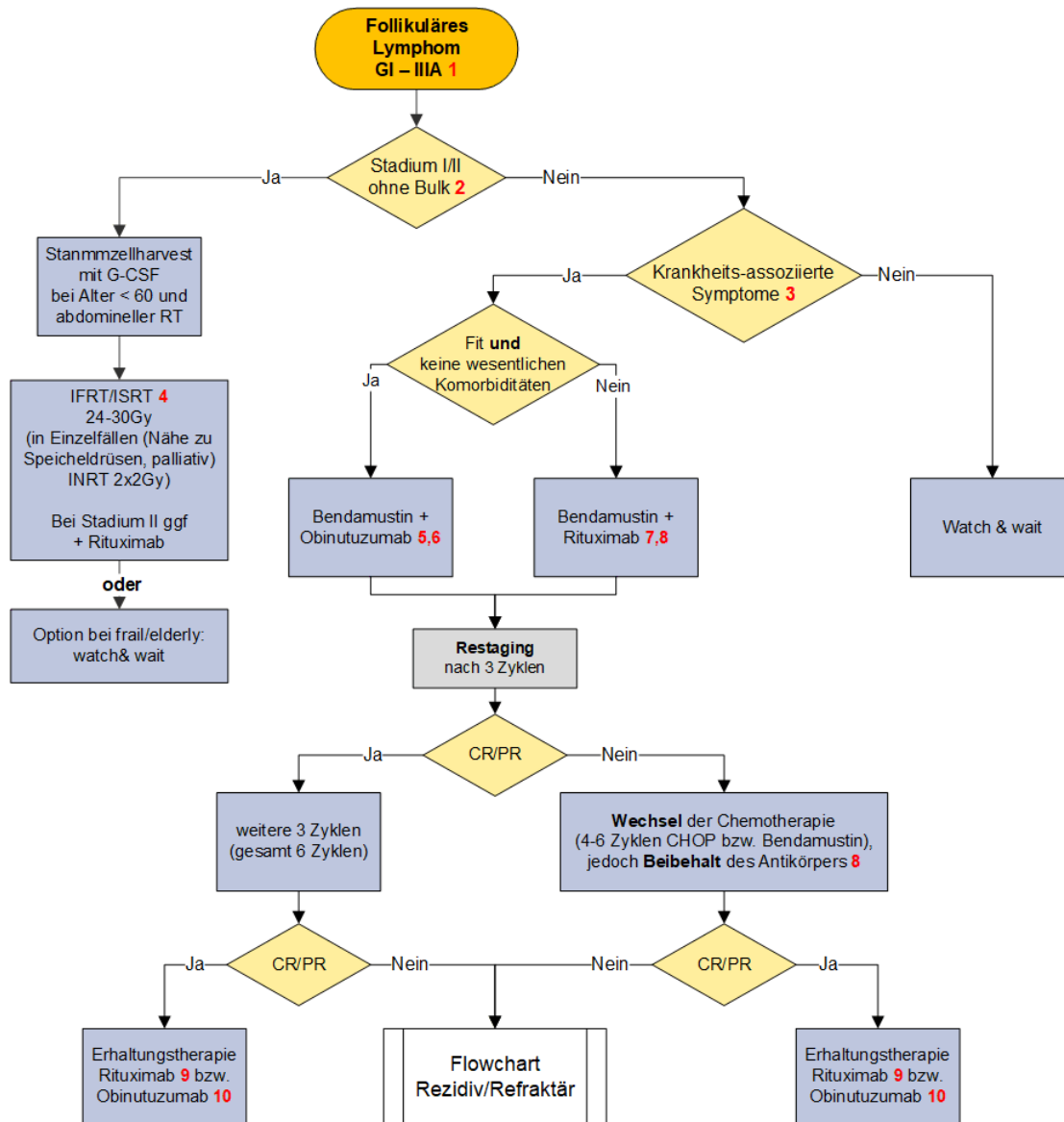
Bei **Frauen** kommt es im Anschluss an eine Behandlung mit CHOP nur selten zu bleibender Amenorrhoe. Häufig ist dagegen eine Verminderung der Ovarialreserve mit vorzeitiger Menopause (letzter Zyklus vor dem 40. Lebensjahr). Das zeitliche Fenster für die Erfüllung eines Kinderwunsches ist insbesondere für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie das 30. Lebensjahr überschritten haben, kurz. Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch sollten soweit vertretbar, vor Einleitung der Therapie einem reproduktionsmedizinischen Zentrum vorgestellt werden. GnRH Analoga: Der Einsatz von GnRH Analoga zur Ovarialprotektion unter Chemotherapie ist keine Standardtherapie, kann jedoch die ovarielle Funktion und das Risiko einer langfristigen Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe senken (Goserelin (Zoladex®) 3.6 mg subkutan alle 4 Wochen: Start 1 Woche vor dem 1. Zyklus Chemotherapie bis 2 Wochen vor oder nach Ende des letzten Zyklus Chemotherapie.

**Kryokonservierung von Ovarialgewebe:** Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.

Kontakt: Kepler Universitätsklinikum, Kinderwunsch Zentrum Tel.: 0043 (0)5 7680 84 – 24630.

### 3 Behandlungsplan

#### 3.1. Erstlinientherapie



1 FLBL wird wie DLBCL behandelt.

2 Bulk (Bulky Disease) definiert als LK-Paket/Konglomerat > 7cm

3 Symptomatische Erkrankung, z.B. Anämie, Thrombopenie, rasche Lymphomprogression, Organkompression, bulk, B-Symptomatik oder andere Lymphomsymptome (s. GELF bzw. BLNI)

4 Nach 10 Jahren sind ca. 85% der Patienten in Stadium I und 35% in Stadium II (oder LK > 3-5 cm) weiterhin krankheitsfrei. Wenn RT nicht möglich, ist eine systemische Therapie indiziert.

5 Optional CHOP + Obinutuzumab bei jungen Patienten (wegen erhöhter Stammzell-Tox) und bei G IIIA u/o erhöhter LDH

6 In Subgruppenanalysen ist der Vorteil von Obinutuzumab gegenüber Rituximab deutlicher bei intermediärem und hohem FLIPI.

7 Rituximab-Monotherapie für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, Bendamustin ggf. dosisreduziert 50-70mg/m<sup>2</sup>

8 Rituximab + Lenalidomid (RELEVANCE-Studie, NEJM 2018) als Chemotherapie-freie Option (keine Zulassung in Erstlinie)

9 Rituximab Erhaltung: alle 8 Wochen 1 x 375 mg/m<sup>2</sup> über 2 Jahre

10 Obinutuzumab (Gazyvaro®) Erhaltung: alle 8 Wochen 1 x 1.000 mg über 2 Jahre

## Ergänzende Erklärungen/Anmerkungen zum Flow Chart „Erstlinientherapie“

### Lokalisierte Stadien:

- Im Stadium I erreicht die alleinige RTX in der Regel eine sehr langes krankheitsfreies Überleben und bei einigen Patienten sogar Kuration. Im Stadium II ist mit alleiniger RTX das krankheitsfreie Überleben deutlich kürzer (35% nach 10 Jahren). Bei jüngeren Patienten ist daher die Kombination mit Rituximab mono (4 x prä RTX oder 4x vor RTX plus 4x nach RTX plus ggf. 10Gy Boost (analog MIR-Studie ) zu diskutieren (40;41).
- Bei älteren, asymptomatischen Patientin ist im Stadium I und II w&w auch eine Option.
- Bei Patienten mit Option für eine Autologe TX sollte vor einer evtl. abdominellen involved field radiatio ein peripherer Stammzellharvest erfolgen.

### „frail patients“:

- Dosierung von Bendamustin in Kombination mit Rituximab: 90 mg/m<sup>2</sup> d1 +2 alle 28 Tage, bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ggf. Dosisreduktion auf 50-70 mg/m<sup>2</sup>. Bei Patienten mit Alter 70 Jahre 70 mg/m<sup>2</sup>; bei Patienten ≥ 80 Jahre 50 mg/m<sup>2</sup> max. 4 Zyklen
- Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten nur Rituximab mono erhalten und die ggf. von einer Rituximab-Erhaltung profitieren könnten, zeigt die SAKK 35/98 Studie mit nur 4 Gaben Rituximab alle 2 Monate (insgesamt 8 Monate ) eine signifikante PFS Verlängerung. (42)

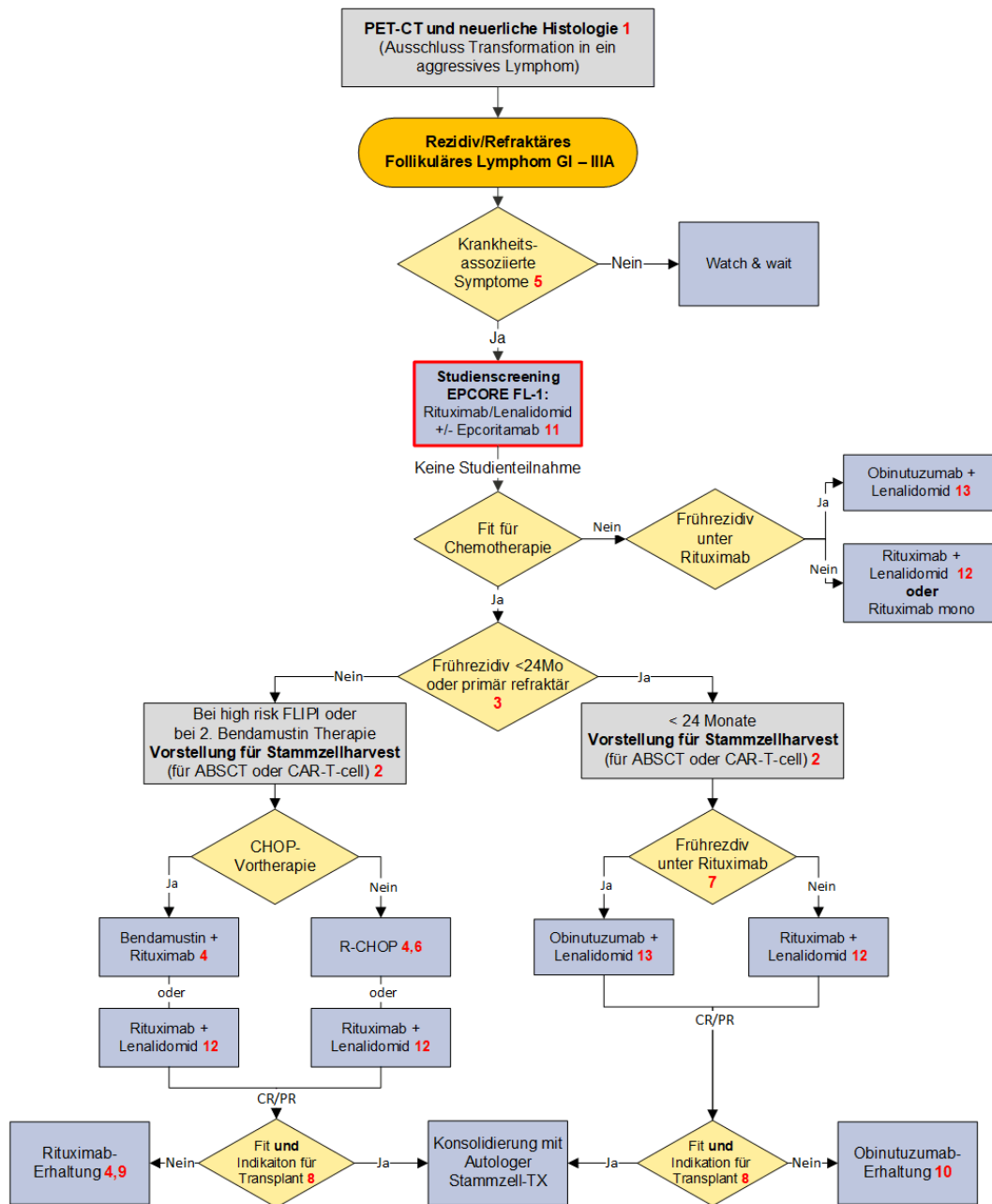
### Strahlentherapie:

Bei Patienten mit Stadium I oder II ist eine Strahlentherapie (ISRT, 24-30 Gy) zu bevorzugen mit Option der Kuration oder langfristigen Krankheitskontrolle. In Einzelfällen kann das Protokoll mit 2x2Gy verwendet werden, um Nebenwirkungen z.B. in der Nähe der Speicheldrüsen zu reduzieren oder im palliativen Setting. Die Krankheitskontrolle ist jedoch kürzer (34; 35).

- Zwischenstaging
  - CT der Zielläsionen nach 3 Therapiezyklen
  - Molekularbiologie: bcl2 im PB/ KM, wenn initial klonal bzw. positiv- nur bei TX-Kandidaten
- Abschlussstaging
  - CT Thorax/ Abdomen, CT Hals
  - Molekularbiologie: bcl2 im PB/ KM, wenn initial klonal bzw. positiv- nur bei TX-Kandidaten
- Erhaltungstherapie oder Konsolidierung
  - Beginn: innerhalb von 2 (bis max. 6) Monaten nach der letzten Chemotherapie



### 3.2 Rezidivtherapie/Zweitlinientherapie



- 1 PET-CT, um den metabolisch am stärksten aktiven Lymphknoten vor der Lymphknotenentnahme zu identifizieren.
- 2 Ein Stammzellharvest ist aufgrund reduzierter Stammzellreserve nach Rezidivtherapie eventuell nicht mehr möglich! Daher ist (v.a. bei geplanter Bendamustin-Rezidivtherapie) ein frühzeitiger Stammzellharvest anzustreben (z.B. vor Therapiebeginn bei fehlender KM-Infiltration oder nach dem 3. Zyklus). MNC-Sammlung diskutieren für CART-Ts ab 3. Linie (Tisa-Cel)
- 3 Frührezidiv oder primär refraktär: <6 Monate nach Ende der Erhaltungstherapie oder weniger als PR auf Erstlinientherapie
- 4 Alternative: Obinutuzumab anstelle Rituximab; 2. Bendamustin-Therapie nur bei Remission > 24 Monate
- 5 Symptomatische Erkrankung, z.B. Anämie, Thrombopenie, rasche Lymphomprogression, Organkompression, bulk, B-Symptomatik oder andere Lymphomsymptome (s. GELF bzw. BLNI)
- 6 R-COMP bei kardialer Erkrankung; R-CVP als anthrazyklinfreie Variante
- 7 Bei einem Frührezidiv unter Obinutuzumab besteht wegen Refraktärität keine neuerliche Indikation für eine Antikörpertherapie mit Obinutuzumab oder Rituximab!
- 8 Indikation für Transplant: Remissionsdauer < 24 Monate oder High Risk FLIPI; Voraussetzung: Biologisches Alter < 70 Jahre, geringe Komorbidität, ECOG <2
- 9 Rituximab Erhaltung: alle 12 Wochen 1 x 375 mg/m<sup>2</sup> über 2 Jahre
- 10 Obinutuzumab-Erhaltung nur für jene, die Obinutuzumab in der Rezidivtherapie erhalten haben: alle 8 Wochen 1 x 1.000 mg über 2 Jahre
- 11 EPCOR FL-1: randomisierte Phase III Studie mit R2 +/- Epcoritamab f. Pat. > 18 Jahre (OKL Elisabethinen)
- 12 Rituximab/Lenalidomid: chemotherapiefreie Option mit ähnlichen Ansprechraten wie Immunchemotherapie (Augment Study, JCO 2019), zugelassen ab 2. Linie, vorzugsweise bei Frührezidiv unter CTX (alternativ Wechsel Immunchemotherapie)
- 13 GALEN-TRIAL, Lancet Hemat 2019, vorzugsweise bei Frührezidiv u. CTX, CAVE: Neutropenie (alternativ: Wechsel Immunchemotherapie)

## Ergänzende Erklärungen/Anmerkungen zum Flow Chart „Rezidivtherapie/Zweitlinientherapie“

Beim Rezidiv sollte der LK mit dem höchsten SUV im PET-CT exstirpiert werden, um eine Transformation in ein hochmalignes NHL auszuschließen. Klinische Hinweise für Transformation sind u.a. : erhöhte LDH, schnelles Wachstum einer Lokalisation, extranodale Erkrankung, neue B-Symptome.

Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie, z.B. bei Vorbehandlung mit R-CHOP ist eine Therapie mit R-Bendamustin zu empfehlen, bei initialer Therapie mit R-Bendamustin z.B. die Therapie mit R-CHOP oder R-COMP. Erfolgt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten, wird im allgemeinen Rituximab-Refraktärität angenommen und eine Kombination von Obinutuzumab mit Chemotherapie (CHOP oder Bendamustin je nach Vortherapie) behandelt.

### Rituximab/Lenalidomid (R<sup>2</sup>)

Rituximab/Lenalidomid zeigt im 1. Rezidiv ähnliche Ansprechraten wie eine kombinierte Immunchemotherapien (R-Bendamustin/R-CHOP) und auch anhaltende Remissionen und kann daher als Alternative angesehen werden. Lenalidomid ist ab der 2.Linie zugelassen. Eine Erhaltungstherapie ist nach R2 nicht untersucht.(42;43)

1. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (eine Infusion alle 3 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben und ist in der Rezidivbehandlung zugelassen (bei mindestens 12 Monate anhaltender Remission nach Rituximab-hältiger Therapie), wenn zuvor keine Rituximab-Erhaltungstherapie durchgeführt wurde (!). Keine Empfehlung für eine 2. Rituximab-Erhaltungstherapie! Bei Frührezidiv auf eine Erstlinientherapie mit Rituximab-Chemotherapie besteht durch die Gabe vom Obinutuzumab -Bendamustin plus Obinuzumab-Erhaltung über 2 Jahre im Vergleich zu Bendamustin mono ein PFS und OS-Vorteil (44).
2. **Weitere Therapieoptionen ab dem 2. Rezidiv:**
  - Rituximab - Lenalidomid
  - Obinutuzumab – Lenalidomid
  - Anti-CD-20-BITE Mosunetuzumab ab 3. Linie
  - FC(M) +/- Rituximab oder Obinutuzumab
  - Idelalisib (unter Cotrimoxazol-Prophylaxe und CMV-Monitoring) ab 3.Linie (v.a. doppelt refraktär auf Rituximab/Alkylanz)
  - Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) für ältere Patienten (MDS-Risiko)
  - bei Transformation in hochmalignes Lymphom: R-DHAP, R-ICE, R-GDP, + ggf. Polatuzumab-Vedotin (s. LL DLBCL)
3. **Anti CD20/CD3 BITE Mosunetuzumab:** Zugelassen ab 3. Linie ab 06/2022.  
In der Zulassungsstudie zeigen sich als Monotherapie hohe Ansprechraten bei stark vorbehandelten Patienten auch mit Hochrisikomerkmale (45).
4. **Anti-CD19 CAR-T:** Die Produkte Tisagen-lecleucel (ab 3. Linie) und Axicabtagene-ciloleucel (ab 4. Linie) sind beim r/r Follikulären NHL Grad I-IIIa ab 2022 zugelassen (46;47). Aufgrund des meist guten Therapieansprechens unter konventionellen Therapien mit langer Remissionsdauern ist die CAR-T-zelltherapie aktuell v.a. für jüngere Hochrisikopatienten (POD24) eine Therapieoption. Die Indikation wird daher nach individueller Fallbesprechung im hämatologischen Tumoboard des OK Elisabethinen Linz gestellt. Eine frühe Fallvorstellung VOR Bridging-Therapie ist daher dringend notwendig. Derzeit gibt es in dieser Entität keine laufende CAR-T- Studie im Tumorzentrum.

5. Die **allogene Stammzelltransplantation** ist kein Standard für Patienten mit einem Rezidiv. Sie kann jedoch bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden (bei mehrfachen Rezidiven, high-risk-Profil oder Rezidiv nach autologer Stammzell-Transplantation bzw. CAR-Ts)

#### 4 Besondere klinische Situationen

##### **Covid-19**

Impfung:

- Bei NHLs besteht grundsätzlich die Impfpflicht gegen COVID-19. Idealerweise sollte die Impfung, falls möglich, vor Therapiebeginn erfolgen. Aber eine Impfung ist auch unter und nach laufender Immun-/Chemotherapie möglich. Es ist eine geringere Schutzwirkung anzunehmen.
- Unter B-Zell-Depletion besteht eine deutlich reduzierte Impfantwort, die sich erst > 6 Monate nach Therapieabschluss bessert. Dies stellt jedoch keine absolute Kontraindikation dar. Ggf. ist eine erneute Impfung nach Regeneration sinnvoll.

Therapie:

- Aufgrund der geringeren Morbidität und Mortalität der neuen Corona-Varianten sowie gebesserten Immunität der Bevölkerung relativieren sich die therapeutischen Einschränkungen zunehmend. Die Therapieoptionen sind daher mit dem Patienten individuell nach Coronlage sowie Impfstatus zu diskutieren.

Ausführliche und aktuelle Empfehlungen sind in der [Corona-Leitlinie](#) von Onkopedia ausgeführt.

## 5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 5.1 Responsekriterien für Non-Hodgkin-Lymphome

Es stehen derzeit 2 international gültige Klassifikationen zur Responsebeurteilung zur Auswahl (The Lugano Classification 2014; RECIL 2017). In der vorliegenden Leitlinie wird die Lugano-Klassifikation (Cheson BD, 2014) verwendet.

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
<b>Complete Remission</b>	<b>Complete metabolic response</b>	<b>Complete radiologic response (all of the following)</b>
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2 or 3 (1) with or without a residual mass on 5PS (2)  It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to $\leq 1.5$ cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
<b>Partial Remission</b>	<b>Partial metabolic response</b>	<b>Partial remission (all of the following)</b>
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5 (2) with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease  At end of treatment, these findings indicate residual disease	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm $\times$ 5 mm as the default value When no longer visible, 0 $\times$ 0 mm For a node $> 5$ mm $\times$ 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by $> 50\%$ in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
<b>Stable disease</b>	<b>No metabolic response</b>	<b>Stable disease</b>
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 (2) with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	$< 50\%$ decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable

Fortsetzung der Tabelle und **Legende** zur Tabelle auf der nächsten Seite

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
<b>Progressive disease</b>	<b>Progressive metabolic disease</b>	<b>Progressive disease requires at least 1 of the following</b>
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 (2) with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	PPD progression:
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by ≥ 50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

### Abbreviations:

<b>SPS</b> 5-point scale	<b>CT</b> computed tomography
<b>FDG</b> fluorodeoxyglucose	<b>IHC</b> immunohistochemistry
<b>LDi</b> longest transverse diameter of a lesion	<b>MRI</b> magnetic resonance imaging
<b>PET</b> positron emission tomography	<b>PPD</b> cross product of the LDi and perpendicular diameter
<b>SDi</b> shortest axis perpendicular to the LDi	<b>SPD</b> sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions

(1) A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).

### (2) PET 5 – Point Scale (Deauville Criteria)

1	no uptake above background
2	uptake ≤ mediastinum
3	uptake > mediastinum but ≤ liver
4	uptake moderately > liver
5	uptake markedly higher than liver and/or new lesions
X	new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

## 5.2 Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss

1. **Therapiebewertung** (Zytoreduktion, Nebenwirkungen) nach der Hälfte der Therapiezyklen und nach Abschluss einer zytostatischen Therapie sowie bei Verdacht auf Progression oder Komplikation:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich
- Ausschluss von Therapiekomplikationen (Leber- Nierenparameter; bei klinischen Verdacht Echokardiographie, Röntgen Thorax, ggf. Lungenfunktion)

2. **Follow up–Minimalanforderung:**

**in den ersten 2 Jahren nach Ende der Chemotherapie:**

- 3-monatliche Kontrollen von Diff-BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH, Ig quantitativ, und klinische Untersuchung der Lymphknotenstationen, ggf. Lymphozyten-Subpopulation (Prophylaxen, Impfung)
- halbjährlich vorzugsweise Sonographie, CT nur in Ausnahmefällen (z.B. bei G IIIA, klinisch V.a. Rezidiv);

**in den nächsten 3 Jahren**

- halbjährliche Kontrollen von Diff-BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH und klinische Kontrolle
- jährlich vorzugsweise Sonographie, CT nur in Ausnahmefällen (z.B. bei G IIIA/, klinisch V.a. Rezidiv)

**> 5 Jahren:**

- Jährlich Anamnese und klinische Untersuchung, Labor (Diff-BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH)

PET bzw. PET-CT nur bei klinischen Konsequenzen bzw. in klinischen Studien (bei PD und positivem Befund histologische Sicherung obligat!)

**Nach lokaler RTX:**

- **In den ersten 2 Jahren:** alle 6 Monate Anamnese und klinische Untersuchung, Labor (Diff-BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH)
- **> 3 Jahre:** 1 x jährlich Anamnese und klinische Untersuchung, Labor (Diff-BB,  $\beta$ 2-MG, CRP, LDH)

3. **Impfungen:** COVID-19, Hepatitis B, Influenza empfohlen

**6 Dokumentation und Qualitätsparameter**

Dokumentation in celsius37 „Hämoblastosen“

**7 Literatur/Quellenangaben**

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia, ESMO und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

1. Cheson BD. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059ff
2. Younes A et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) *Annals of Oncology* 2017; 28: 1436ff
3. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al.: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104:1258-1265, 2004.
4. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 108:1504-1508, 2006 .
5. 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* 106:3725-3732, 2005.
6. Dreyling M , Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U: ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Suppl* 6:vi59-63, 2011.
7. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al.: Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:3383-3389, 2005.
8. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al.: Bendamustin plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when 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 StiL. *Blood*. 2009:#405.
9. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108:3295-3301, 2006
10. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH et al.: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 103:1799-806, 2011.
11. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, 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* 26:5156-5164, 2008.
12. Dreyling M, Trümper L, von Schilling C, et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma - role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 86:81-87, 2007.



13. Buske C, Dreyling M, Unterhalt M, Hiddemann W. Transplantation strategies for patients with follicular lymphoma. *Curr Opin Hematol* 12:266-272, 2005.
14. Salles GA, Seymour JF, Offner F et al.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 377:42-51, 2011.
15. Mathias J, Rummel, Norbert Niederle, Georg Maschmeyer et al: Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3)
16. Sehn LH et al. Obinutuzumab plus Bendamustine vs. Bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent NHL (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1081-1093
17. Idelalisib for the treatment of indolent non-Hodgkin lymphoma: a review of its clinical potential Barrientos JC *OncoTargets and Therapy* May 2016
18. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma (Review). Gopal AK et al. *N Engl J Med* 2014;370: 1008-1018
19. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party Silvia Montoto et al, *Haematologica* 2013, 98(7)
20. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up M. Dreyling et al, *Annals of Oncology* 27:v83-v90, 2016
21. Flinn IW et al, First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(12): 984-991.
22. Marcus R et al, Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1331-1344
23. Townsend W et al, Obinutuzumab-Based Immunochemotherapy Prolongs Progression-Free Survival and Time to Next Anti-Lymphoma Treatment in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Four-Year Results from the Phase III GALLIUM Study. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 1597.
24. Pott, C., Sehn, L.H., Belada, D. et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia* (2019)
25. Trotman J et al, Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 19: 1530-1542.
26. Casulo C, Barr PM. How I treat early relapsing Follicular Lymphoma. *Blood* 2019
27. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. A phase II LYSA study of obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017;35(suppl 2):52-53. Abstract 37
28. Radford J et al, Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood.* 2013 Aug 15;122(7):1137-43.
29. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, 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. 2015 Aug 10; 33(23): 2516–2522.
30. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, Straetmans N, Tilly H, Tabah I, Solal-Céligny P 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 *J Clin Oncol.* 1997 Mar; 15(3):1110-7.
31. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, Marcus RE, Jelliffe A, Vaughan G, Hudson, Linch DC, British National Lymphoma Investigation. 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 Aug 16; 362(9383):516-22.



32. Jurinovic V. et al. Evaluation of the m7-FLIPI in Patients with Follicular Lymphoma treated within the Gallium Trial: EZH2 Status May be a Predictive Marker für Differential Efficacy of Chemotherapy, *Blood* 2019.
33. Lowry L., Smith P., Qian W. et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial., *Radiother Oncol.* 2011; 100: 86-92
34. Hoskin P.J., Kirkwood A.A., Popova B. et al., 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 457-463.
35. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48.
36. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2022;139(11):1684–93.
37. Maurer MJ, Prochazka VK, Flowers CR, et al. FLIPI24: an improved international prognostic model developed on early events in follicular lymphoma. *Blood* 2022;140(Supplement 1):2292–5.
38. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):424–35.
39. Northend M, Wilson W, Clifton-Hadley L, et al. Long Term Follow-up of International Randomised Phase 3 Study of Rituximab Versus a Watch and Wait Approach for Patients with Asymptomatic, Low Tumour Burden Follicular Lymphoma Shows Rituximab Is Highly Effective at Delaying Time to New Treatment without Detrimental Impact Following Next Line of Therapy. *Blood* 2022;140(Supplement 1):1456–8.
40. Ruella M, Filippi AR, Bruna R, et al. Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):783–91.
41. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, et al. Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study. *HemaSphere* 2018;2(6):e160.
42. Leonard J, Gribben JG, Trneny M, et al. AUGMENT: A phase 3, randomized trial to compare efficacy and safety of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL). *JCO* 2014;32(15\_suppl):TPS8614–TPS8614.
43. Leonard JP, Trneny M, Offner F, et al. Five-Year Results and Overall Survival Update from the Phase 3 Randomized Study Augment: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Vs Rituximab Plus Placebo in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2022;140(Supplement 1):561–3.
44. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081–93.
45. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1055–65.
46. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325–32.
47. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103.
48. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6(8):e429–37.

## Anhang: Therapieprotokolle

### Rituximab/Revlimid (R<sup>2</sup>)

Rituximab

Z1 4 x wöchentliche Gaben Rituximab

Z2-Z5 Rituximab q4w, dann stopp

Lenalidomid 20 mg p.o. d1-21, q4w ; Z1-12 (10 mg bei Kreaclearance 30-59 ml/min)

### Obinutuzumab/Lenalidomid (GALEN trial )

Obinutuzumab (1000 mg IV, days 8, 15, and 22, cycle 1; day 1, cycles 2-6)

Lenalidomide (20 mg/d, days 1-21, cycle 1; days 2-22, cycles 2-6) for six 28-day cycles.

**Maintenance :**

**year 1:** obinutuzumab (1000 mg every 2 cycles) plus lenalidomide (10 mg, days 2-22) for ≤12 cycles

**year 2:** obinutuzumab (1000 mg every 56 days) for 6 cycles

### Mosunetuzumab (Lonsumio®):

**Tabelle 2: Dosis von Lunsumio für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom**

Tag der Behandlung		Dosis von Lunsumio	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1	1 mg	Infusionen von Lunsumio in Zyklus 1 sind über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden zu verabreichen.
	Tag 8	2 mg	
	Tag 15	60 mg	
Zyklus 2	Tag 1	60 mg	Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen wurden, können nachfolgende Infusionen von Lunsumio über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.
Zyklus 3 und weitere Zyklen	Tag 1	30 mg	

8 Zyklen q3w, CAVE: CRS/ICANS, v.a. Z1 d15

## Anhang: Studienblatt

### EPCORE FL-1 (NCT05409066):

- Ordensklinikum Elisabethinen
- randomisierte Phase III Studie: R2 +/- anti CD20-BITE Epcoritamab s.c.
- Ab 2. Linie
- Alter > 18 Jahre
- PI OÄ Dr. Natalia Rotter, Tel: 0732 7676 4400

## Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)

---