

**Ghid de diagnostic
și tratament
în limfoamele foliculare**

Prezentul ghid a fost elaborat în conformitate cu recomandările
Societăților de Oncologie Europeană (ESMO) și Nord-Americană (NCCN).

Comisia de Hematologie

Ver 2.0/2025

Modificările față de versiunea anterioară constau în abordarea noii terminologii în clasificare histologică conform OMS/WHO 5; mosunetuzumab este la momentul redactării rambursat de către CNAS în monoterapie după două linii anterioare de tratament. Au fost adăugate figurile 1 și 2, care schematizează opțiunile terapeutice în prima linie și în liniile ulterioare de tratament.

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie.....	5
II. Diagnostic și clasificare	6
III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc.....	8
VI. Tratament.....	10
V. Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizare	15
VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire.....	16
VII. Bibliografie selectivă.....	17

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Limfoamele foliculare sunt proliferări maligne ale limfocitelor B cu originea în centrul germinal, centrocite și centroblaști.

Reprezintă cel de-al doilea tip ca frecvență în cadrul limfoamelor non-Hodgkin și primul în categoria limfoamelor indolente.

Incidența este de cca 3–4/100 000, mai mare în țările dezvoltate socio-economic, cu ușoară prevalență a sexului masculin.

Vârsta mediană la diagnostic este de 50 ani, iar supraviețuirea la 5 ani este de 80–90%.

Nu s-au identificat factori de risc cu excepția antecedentelor familiale de limfom non-Hodgkin, sindromului Sjögren și nivelurilor crescute ale sCD30 și sCD27.

II. Diagnostic și clasificare

Diagnosticul de limfom folicular este histologic și imunohistochimic. Pentru diagnostic se recomandă biopsia excizională pentru că arhitectura ganglionului este importantă. Proliferarea are caracter cel puțin parțial nodular, ceea ce face ca biopsia cu ac fin să nu fie adecvată.

Biopsia cu prelevarea de fragment tisular poate fi diagnostică doar în conjuncție cu testele imunohistochimice, dar nu permite gradarea histologică și nu este recomandată decât în cazul în care nu există adenopatii abordabile chirurgical; aceleași aspecte sunt valabile în cazul în care diagnosticul se stabilește numai pe baza biopsiei osoase. În cazuri rare, prezentarea poate fi de tip „leucemic“, situație în care diagnosticul se poate stabili pe baza examenului imunofenotipic al limfocitelor din sângele periferic.

Din punct de vedere histologic, există heterogenitate și, în funcție de raportul centroblaști/centrocite, limfoamele foliculare se clasifică de la 1 la 3b (ICC).

Clasificarea OMS/WHO 5 din 2022 grupează tipurile 1–2 și 3a sub nomenclatura de limfom folicular clasic și 3b sub denumirea de limfom folicular cu celulă mare B. Orice arie cu morfologie de limfom B cu celulă mare difuz într-un limfom folicular de orice grad trebuie diagnosticată și tratată ca limfom B cu celulă mare difuz.

Gr 1	0–5% centroblaști/câmp microscopic de rezoluție mare
Gr 2	6–15% centroblaști/câmp microscopic de rezoluție mare
Gr 3a	> 15% centroblaști/câmp microscopic de rezoluție mare, centrocite prezente
Gr 3b	> 15% centroblaști/câmp microscopic de rezoluție mare, centrocite absente

Limfoamele foliculare grupele 1–3a sunt încadrate ca indolente, în timp ce acelea din grupa 3b sunt considerate agresive și sunt abordate ca limfoame difuze cu celulă mare.

Profilul imunohistochimic al limfoamelor foliculare este CD19, CD20, CD10, bcl2, bcl6, CD23, CD21.

Un procent de 85% din limfoamele foliculare prezintă t(14;18) (q32;q21) *IGH* / *BCL2*, aceasta se produce în MO și are drept rezultat hiperexpresia bcl2 cu acțiune antiapoptotică. Mutații adiționale sunt dobândite la treceri succesive prin centrul germinal.

Din punct de vedere clinic, debutul și evoluția sunt adesea insidioase. Pot fi prezente simptomatologie constituțională, cu astenie, transpirații profuze, subfebră/febră, scădere ponderală, infecții recurente, adenopatii periferice cu creștere lentă, hipertrofie a structurilor inelului Waldeyer, simptomatologie determinată de splenomegalie sau adenopatii compresive (abdominale), leziuni cutanate (primitiv cutanat). Boala este localizată în 10–20% din cazuri, în majoritatea cazurilor este în stadii avansate la diagnostic.

Evaluarea inițială trebuie să cuprindă:

- Istoric: semne B de boală.
- Examen clinic: adenopatii periferice, ficat, splină.

- Teste de laborator: hemogramă, imunofenotipare (dacă este cazul), panel complet de biochimie, inclusiv LDH și beta 2-microglobulină, electroforeza proteinelor serice, test Coombs (dacă sunt semne de hemoliză), screening viral pentru HVB, HVC, HIV.
- Imagistică: CT, PET-CT. Din punct de vedere imagistic: examen CT toraco-abdomino-pelvin cu sciv este obligatoriu. Examen PET-CT este recomandat în special în cazul pacienților cu boală localizată (std I și II) la care se are în vedere radioterapia, la cei la care se suspectează o posibilă transformare (sdr Richter) și pentru o mai corectă evidențiere a posibilelor determinări extranodale. În cazul în care este disponibil examen PET-CT, examenul CT nu mai este necesar.
- Aspiratul și biopsia osoasă sunt opționale, indicate în cazul pacienților în stadii avansate și atunci când este clinic indicat (exemplu: citopenii).
- EKG, ecografie cardiacă, consiliere privind funcția reproductivă în cazul pacienților tineri.

III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc

Stadializarea limfoamelor foliculare se face conform criteriilor Ann Arbor.

Stadiul	Determinări de boală
I	Localizare nodală (I) sau extranodală unică (IE)
II	Două sau mai multe localizări nodale de aceeași parte a diafragmului (II) sau extensie locală extranodală plus una sau mai multe determinări nodale de aceeași parte a diafragmului (IIE)
III	Determinări nodale de ambele părți ale diafragmului (III) care pot fi asociate cu extensie extranodală (IIIE)
IV	Afectare difuză a unuia sau mai multor organe extranodale
A	Fără simptomatologie constituțională
B	Cu simptomatologie constituțională (scădere ponderală cu > 10% în ultimele 6 luni, febră recurentă > 38°C inexplicabilă, transpirații profuze)
X	Determinare <i>bulky</i> cu diametru > 10 cm sau masă mediastinală > 1/3 din diametrul transvers toracic

Conform criteriilor GELF, limfoamele foliculare pot fi cu încărcătură tumorală mică sau mare. Sunt considerate cu încărcătură tumorală mare acelea care îndeplinesc oricare dintre condițiile următoare:

- orice masă ≥ 7 cm în diametru
- afectarea a ≥ 3 ganglioni, fiecare ≥ 3 cm în diametru
- prezența simptomelor B
- splenomegalie
- sindrom de compresie (uretrală, orbitală, GI)
- ascită sau pleurezie
- citopenii (leucocite $< 1 \times 10^9/L$ sau trombocite $< 100 \times 10^9/L$)
- descărcare leucemică ($> 5,0 \times 10^9/L$ celule maligne circulante)
- creșterea LDH sau a β_2 -microglobulinei

Circa 50% dintre pacienții care la diagnostic sunt în stadiu avansat, dar cu încărcătură tumorală mică, vor avea nevoie de tratament în următorii 3 ani, în timp ce 10–20% dintre aceștia nu vor necesita inițierea tratamentului timp de 10 ani sau mai mult.

În privința pacienților cu încărcătură tumorală mare la care se inițiază tratamentul evoluția poate fi variabilă. Circa 20% dintre aceștia vor prezenta boală refractară sau vor recidiva în primele 24 de luni de

la inițierea tratamentului (POD24); în această situație, prognosticul este nefavorabil, speranța de viață fiind de numai 5 ani. Pe de altă parte, restul pacienților, cei care răspund la tratament, au o speranță de viață normală raportată la grupa demografică din care fac parte.

Pentru încadrarea în grupe de risc au fost elaborate mai multe scoruri, cele mai utilizate fiind FLIPI și FLIPI-2.

Parametrul	Factori de prognostic nefavorabil	
	FLIPI	FLIPI-2
Ganglioni	> 4 arii nodale	Diametru max. ggl > 6 cm
Vârstă	> 60	> 60
Marker seric	LDH crescut	Beta 2-MG crescută
Stadiul	III–IV Ann Arbor	Afectarea MO
Hemoglobină g/dl	< 12	< 12

Risc scăzut – scor 0–1: probabilitate de supraviețuire la 10 ani de 70%

Risc intermediar – scor 2: probabilitate de supraviețuire la 10 ani de 50%

Risc crescut – scor 4–5: probabilitate de supraviețuire la 10 ani de 35%

Cel mai utilizat este scorul FLIPI pentru că nu toți clinicienii consideră obligatoriu examenul MO.

Un alt scor simplificat este PRIMA-PI, validat în studiul PRIMA și care cuprinde numai 2 parametri, respectiv valoarea beta2-MG și afectarea MO.

Beta2-MG > 3 mg/dl	Risc înalt
Beta2-MG < 3 mg/dl, MO(+)	Risc intermediar
Beta2-MG < 3 mg/dl, MO(–)	Risc scăzut

Au mai fost dezvoltate și alte scoruri, cum este M7FLIPI, scor clinicogenetic care, pe lângă criteriile FLIPI, încorporează și statusul mutațional al 7 gene (EZH2, ARID1A, EP300, FOXO1, MEF2B, CREBBP și CARD11), dar care nu poate fi introdus în practica curentă în acest moment, sau scorul FLIPI24, care include vârsta, valoarea hemoglobinei, a leucocitelor, LDH și beta2-MG pentru a estima probabilitatea de recidivă în primele 24 luni de la inițierea tratamentului.

VI. Tratament

Momentul inițierii tratamentului și tipul tratamentului trebuie individualizate luând în considerare în principal criteriile clinice, respectiv stadiul bolii, gradul limfomului, încărcătura tumorală, simptomele, vârsta și statusul de performanță, precum și preferințele pacientului. Încadrarea în grupe de risc nu este factorul decisiv în decizie, ci are mai degrabă semnificație prognostică, pentru a ajuta pacientul să înțeleagă evoluția așteptată a bolii.

În principiu, există două abordări în funcție de obiectivul propus:

- Obținerea remisiunii complete sau a unui interval liber de boală (PFS) cât mai lung în detrimentul calității vieții, ceea ce presupune tratamente mai agresive de scurtă durată, dar cu efecte adverse semnificative.
- Maximizarea calității vieții și reducerea efectelor adverse, ceea ce presupune tratamente mai blânde, cu toxicități reduse, în detrimentul eficacității.

În abordarea terapeutică trebuie ținut cont de faptul că în momentul de față nu există tratamente curative pentru limfoamele foliculare, că pentru majoritatea pacienților tratamentele existente oferă o speranță de viață comparabilă cu cea a populației generale, iar calitatea vieții trebuie luată în considerare în mod prioritar în acest tip de limfom, care are o evoluție naturală lungă.

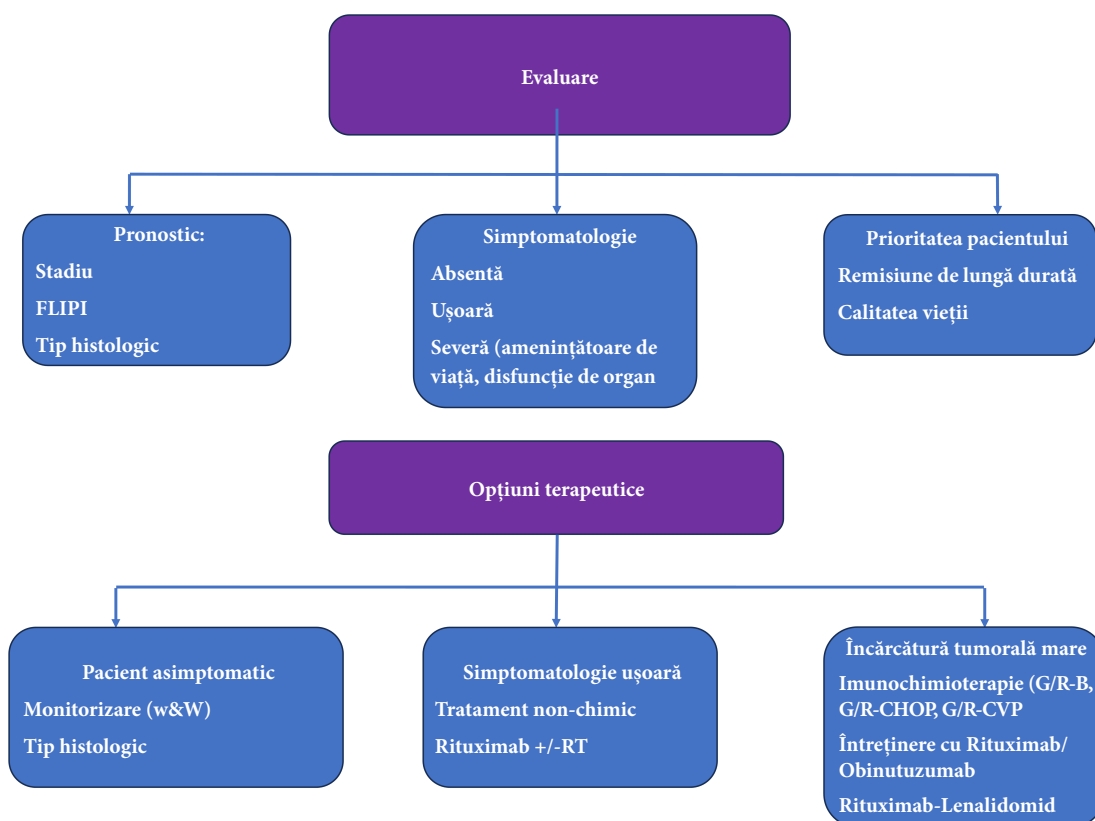


Figura 1: Pacienți nou diagnosticați

Boala localizată (stadiile I–II) – pacienți cu încărcătură tumorală mică

Radioterapia locală (ISRT) 24–30 Gy reprezintă tratamentul de elecție în scop curativ. În unele situații este preferabilă radioterapia cu doze mici, 4 Gy, pentru a minimaliza efectele adverse (glanda lacrimală, parotida).

Asocierea Rituximab*, 4 administrări săptămânale, la radioterapie prelungește PFS și probabil este abordarea optimă în privința beneficiilor și toxicității.

În cazuri selecționate în care radioterapia nu este fezabilă (speranță de viață redusă, câmp mare de iradiere sau iradierea organelor vitale) urmărirea activă sau Rituximab* în monoterapie +/- întreținere cu Rituximab* de scurtă durată (4 administrări la interval de 2 luni) pot fi luate în considerare.

Boala localizată (stadiile I–II) – pacienți cu încărcătură tumorală mare

Se recomandă tratament sistemic ca în cazul pacienților cu boala avansată.

Boala avansată (stadiile III–IV)

Deoarece nu există tratament curativ și boala poate avea mare variabilitate individuală în evoluție, cu 10–20% dintre cazuri cu regresie spontană, nu se recomandă inițierea tratamentului decât în cazul pacienților simptomatici care întrunesc criteriile GELF. Inițierea precoce a chimioterapiei la pacienții asimptomatici nu aduce beneficii nici în privința PFS, nici a supraviețuirii. Administrarea precoce a Rituximab* în aceleași condiții prelungește PFS, dar nu aduce beneficii în privința supraviețuirii.

La pacienții simptomatici cu factori de risc se recomandă inițierea imunochimioterapiei cu Rituximab în asociere cu CHOP, CVP, Bendamustină*. Asocierea cu CVP este inferioară celorlalte două în privința PFS, dar nu și în privința supraviețuirii. Consolidarea/menținerea cu Rituximab în monoterapie la fiecare 2 luni timp de 2 ani prelungește PFS, dar fără impact asupra supraviețuirii.

Tratamentul cu Obinutuzumab ca substitut al Rituximab, atât în inducție, cât și în întreținere, are efecte favorabile asupra PFS, dar fără a influența supraviețuirea.

Asocierea Lenalidomidă* plus Rituximab* are aceeași eficacitate cu imunochimioterapia, cu efecte adverse mai puține și poate fi o alternativă la imunochimioterapie pentru pacienții fragili, cu comorbidități semnificative.

Pentru pacienții cu comorbidități semnificative, vârstnici sau cu contraindicații pentru chimioterapia standard pot fi luate în considerare Rituximab* în monoterapie sau în asociere cu Chlorambucil.

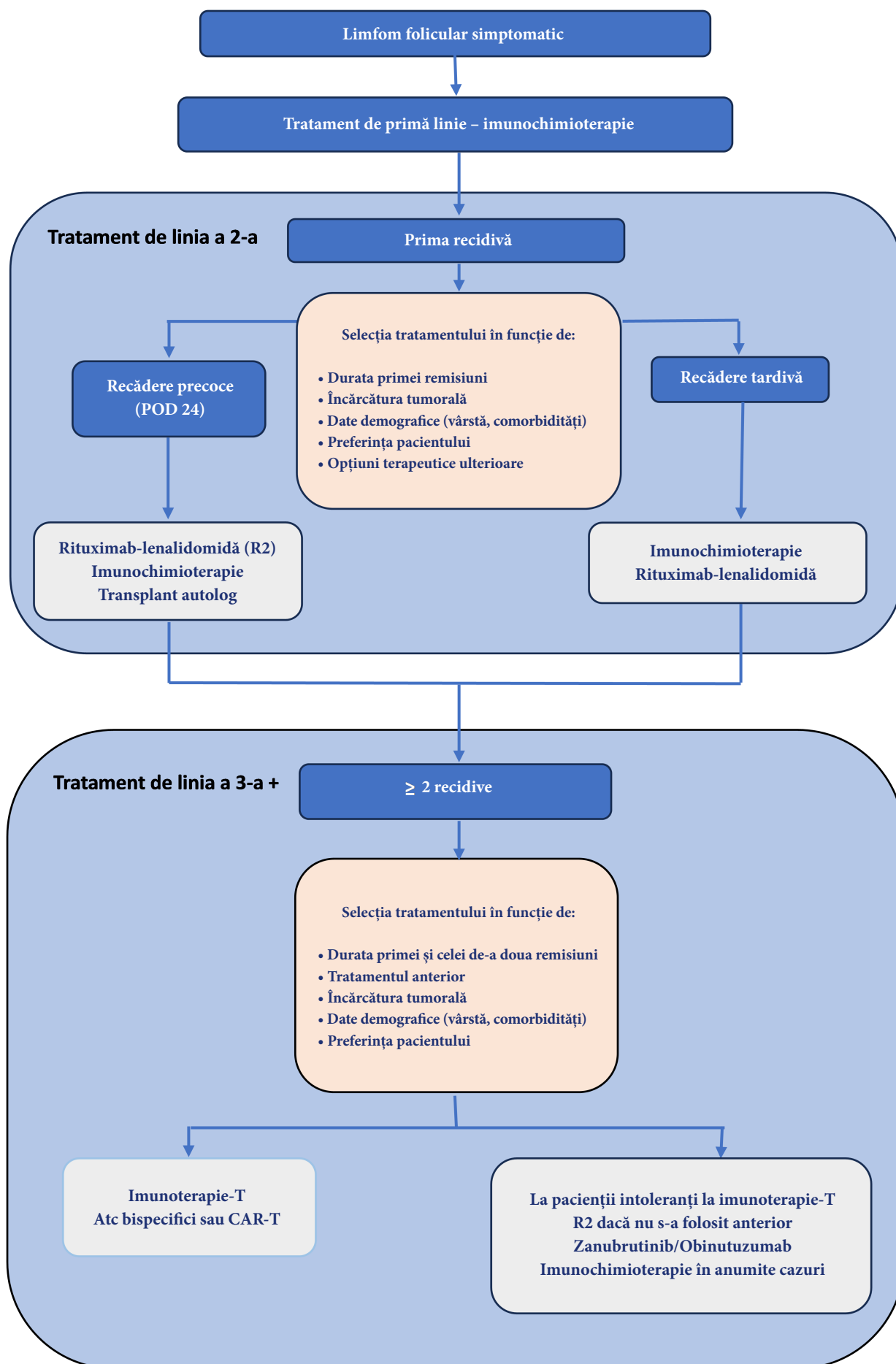
Profilaxia antiinfecțioasă cu Cotrimoxazol și Aciclovir se recomandă pe toată perioada imunochimioterapiei și încă 6 luni de la încheierea acesteia. În cazul utilizării Bendamustinei se va lua în considerare posibilul impact asupra terapiilor ulterioare (CAR-T) dată fiind limfodepleția T indusă de medicament.

La pacienții cu risc de reactivare a infecției cu virus hepatitic B se recomandă profilaxie antivirală pe toată perioada tratamentului și încă 2 ani după încheierea acestuia.

Autogrefa de celule stem prelungește PFS după chimioterapie, dar nu și în cazul în care pacientul a primit imunochimioterapie, astfel încât nu este recomandată în prima linie de tratament.

Notă: Medicamentele notate cu (*) sunt fie indisponibile, fie utilizate *off label* conform protocoalelor terapeutice aferente medicamentelor cu aprobarea CNAS în vigoare la momentul elaborării prezentului ghid.

Figura 2: Pacienți recăzuți/refractari



În cazul progresiei bolii sau al recidivelor se recomandă rebiopsierea pentru a exclude transformarea Richter și pentru a retesta prezenta antigenului de suprafață CD20. Examenul PET-CT poate fi util pentru a dirija biopsia către leziunile cu cea mai intensă captare a radiotrasorului.

Observația activă poate fi o alternativă în cazul pacienților asimptomatici și cu încărcătură tumorală mică.

Pacienții simptomatici cu încărcătură tumorală mică pot beneficia de monoterapie cu Rituximab*.

În recidivele localizate radioterapia cu doze mici (4 Gy) poate obține controlul asupra bolii.

În recidivele sistemice alegerea tratamentului de inducție este dependentă de eficacitatea modelelor de tratament anterioare și de stadiul bolii la recădere. Dacă recidiva este precoce (12–24 luni), se preferă un regim de chimioterapie fără rezistență încrucișată (de exemplu, Bendamustină* dacă în linia anterioară de tratament s-a utilizat CHOP sau invers). Asocierea cu Rituximab se justifică numai dacă răspunsul la linia anterioară de tratament care a conținut Rituximab a durat 6–12 luni. În cazurile rezistente la Rituximab acesta va fi substituit cu Obinutuzumab. Este, de asemenea, acceptabilă asocierea Rituximab sau Obinutuzumab* cu alte modele de chimioterapie bazate pe compuși de platină, Fludarabină sau agenți alchilanți. Tratamentul de întreținere/consolidare prelungește PFS, dar este indicat numai dacă recidiva nu a survenit în cursul întreținerii cu Rituximab în continuarea modelului anterior de tratament.

Tratamentul cu Rituximab* plus Lenalidomidă* poate fi luat în considerare în special la pacienții cu durată scurtă a răspunsului după chimioterapie.

În cazul recidivelor tardive, după minimum 2 linii de tratament pot fi luate în considerare alte linii de tratament:

- **Inhibitori PI3K:** Idelalisib*, Copanlisib*, Umbralisib*. Aceștia sunt asociați cu toxicități semnificative și risc crescut de infecții, în special cei neselectivi, respectiv Idelalisib.

- **Inhibitori EZH2:** Tazemetostat*, atât în formele cu mutații EZH2 unde rata de răspuns este de cca 70%, cât și la pacienții fără mutații cu o rată de răspuns de cca 35%.

- **Inhibitori BTK:** Zanubrutinib* în asociere cu Obinutuzumab* cu rata răspunsului de 69% și cu durată răspunsului care nu a fost atinsă la 19 luni de urmărire.

- **Terapia CAR-T:** Axicabtagen*, Tisagenlecleucel* cu o rată foarte mare a răspunsului și cu răspuns durabil prezintă avantajul administrării unice; se poate asocia cu efecte adverse severe, respectiv sindrom de eliberare de citokine și neurotoxicitate, care apar precoce după administrare, infecții și citopenii prelungite.

- **Anticorpi bispecfici (CD20-CD3):** Mosunetuzumab monoterapie, Epcoritamab* în asociere cu Rituximab și Lenalidomidă. Mosunetuzumab în monoterapie este creditat cu o rată a răspunsului de cca 78% și cca 60% răspunsuri complete. În cazul pacienților la care s-a obținut răspuns complet durată mediană a răspunsului nu a fost atinsă la 36 luni. Anticorpii bispecfici necesită administrări repetate și se pot asocia cu aceleași efecte adverse, uneori severe, întâlnite în cazul terapiei CAR-T.

- **Imunochimioterapie cu protocoale neutilizate anterior** este o opțiune limitată la pacienți care potențial nu ar tolera sindromul de eliberare de citokine din cauza vârstei și/sau comorbidităților ori care au risc crescut de a dezvolta forme grave ale sindromului de eliberare de citokine, pacienți care nu pot fi spitalizați sau care nu au acces la terapia CAR-T și cu anticorpi bispecfici.

Autogrefa de celule stem poate fi luată în considerare la pacienții tineri, cu remisiuni scurte după imunochimioterapie (< 2–3 ani), la care se obține prelungirea PFS și a supraviețuirii. Consolidarea post-transplant cu Rituximab* are efecte favorabile asupra PFS.

Allogrefa de celule stem, preferabil RIC, este indicată în cazul pacienților tineri, cu recidivă precoce sau refractari, având potențial curativ, în timp ce allogrefa la prima recidivă afectează în mod negativ supraviețuirea.

Forme particulare de limfom folicular

Limfomul folicular de tip pediatric se întâlnește la adultul tânăr, cel mai frecvent cu localizare cervicală, nu are t(14;18) și nici expresie bcl2, are evoluție indolentă, are indicație de observație, radioterapie locală sau monoterapie cu Rituximab*.

Limfomul folicular duodenal evoluează strict localizat și nu are indicație de tratament dacă este asimptomatic.

V. Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizare

Evaluarea răspunsului la tratament se face imagistic prin examen CT intermediar, de obicei după 3 cure și la finalul programului de imunochimioterapie. Pacienții cu răspuns cel puțin parțial pot fi incluși în programul de întreținere/consolidare, sub care uneori se obține răspuns complet. Cei care nu întrunesc criteriile de minim răspuns parțial sunt candidați pentru tratament de salvare.

Examenul PET-CT la finalul inducției poate fi util pentru a identifica un grup relativ restrâns de pacienți cu prognostic nefavorabil (POD24), dar implicațiile terapeutice nu sunt clare în acest moment. Nu este recomandată evaluarea PET-CT intermediară.

Pentru pacienții care primesc terapie CAR-T: monitorizarea imagistică se recomandă la 1, 3 și 6 luni de la infuzie deoarece în mod tipic răspunsul se obține în prima lună și opțional la 12 și 18 luni dacă răspunsul a fost complet la prima evaluare.

Pentru pacienții care primesc anticorpi bispecfici: evaluarea se face după 2–3 cicluri sau chiar mai frecvent în cazul în care există suspiciunea clinică de progresie a bolii.

VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire

Post-radioterapie: se recomandă istoric și urmărire clinică la fiecare 6 luni timp de 2 ani, apoi anual dacă este indicat. În cazul iradierii cervicale este necesară evaluarea funcției tiroidiene la 1, 2 și 5 ani.

După imunochimioterapie: se recomandă istoric și evaluare clinică la fiecare 3–6 luni în primii 2 ani, apoi la 6–12 luni. Monitorizarea hemogramei și a probelor biochimice se va face la 6 luni în primii 2 ani, apoi numai dacă există suspiciunea de recidivă. Monitorizarea imagistică se va realiza la fiecare 6 luni în primii 2 ani, apoi facultativ anual până la 5 ani. Nu se recomandă monitorizarea cu examen PET-CT.

Se recomandă profilaxia adecvată (antibiototerapie, imunoglobuline) la pacienții cu infecții recurente și în special la aceia care au primit tratament cu Fludarabină și Bendamustină.

Se recomandă vaccinarea sezonieră antigripală.

VII. Bibliografie selectivă

1. NCCN Guidelines Version 1.2025
2. „Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“
3. Mounier M., Bossard N., Remontet L. *et al.*, „Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5)“, *Lancet Haematol.*, 2015, 2, pp. e481–e491
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, ed. 4 rev., IARC, Lyon, Franța, 2017
5. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. *et al.*, „Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma – the Lugano Classification“, *J Clin Oncol.*, 20 septembrie 2014, 32(27), pp. 3059–3068, doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800
6. Bellei M., Marcheselli L. *et al.*, „Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project“, *J Clin Oncol.*, 2014, 32, pp. 3059-3068
7. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. *et al.*, „Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project“, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, nr. 27, <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3991>
8. Bachy E., Maurer M.J., Habermann T.M. *et al.*, „A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy“, *Blood*, 2018, 132, pp. 49–58
9. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. *et al.*, „Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry“, *Lancet Oncol.*, 2015, 16, pp. 1111–1122
10. Huet S., Tesson B., Jais J.P. *et al.*, „A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts“, *Lancet Oncol.*, 2018, 19, pp. 549–561
11. MacManus M.P., Fisher R., Roos D. *et al.*, „Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma“, *J Clin Oncol.*, 2018, 36, pp. 2918–2925
12. 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, pp. 457–463
13. 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, p. e160
14. Friedberg J.W., Byrtek M., Link B.K. *et al.*, „Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study“, *J Clin Oncol.*, 2012, 30, pp. 3368–3375
15. Ardeshtna K.M., 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, pp. 516–522

16. Ardeshtna K.M., 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, pp. 424–435
17. 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 of 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, pp. 3725–3732
18. Schulz H., Bohlius J.F., Trelle S. *et al.*, „Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis“, *J Natl Cancer Inst.*, 2007, 99, pp. 706–714
19. Rummel M., Niederle N., Maschmeyer G. *et al.*, „Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphoma: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial“, *Lancet*, 2013, 381, pp. 1203–1210
20. Hiddemann W., Barbui A.M., Canales M.A. *et al.*, „Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety“, *J Clin Oncol.*, 2018, 36, pp. 2395–2404
21. Marcus R., Davies A., Ando K. *et al.*, „Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma“, *N Engl J Med.*, 2017, 377, pp. 1331–1344
22. Morschhauser F., Fowler N.H., Feugier P. *et al.*, „Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma“, *N Engl J Med.*, 2018, 379, pp. 934–947
23. Zucca E., Rondeau S., Vanazzi A. *et al.*, „Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy“, *Blood*, 2019, 134, pp. 353–362
24. Taverna C.J., Martinell G., Hitz F. *et al.*, „Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03“, *J Clin Oncol.*, 2016, 34, pp. 495–500
25. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P. *et al.*, „Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study“, *J Clin Oncol.*, 2019, 37, pp. 2815–2824
26. Hoster E., Unterhalt M., Hänel M. *et al.*, „Rituximab maintenance versus observation after immunochemotherapy (R-CHOP, R-MCP, R-FCM) in previously untreated follicular lymphoma: a randomised trial of GLSG and OSHO“, *Hematol Oncol.*, 2017, 35, p. 32
27. Schaaf M., Reiser M., Borchmann P. *et al.*, „High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults“, *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012, 1: CD007678
28. Cheson B.D., 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, pp. 2259–2266
29. Leonard J.P., Trneny M., Izutsu K. *et al.*, „AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma“, *J Clin Oncol.*, 2019, 37, pp. 1188–1199
30. Gopal A.K., Kahl B.S., de Vos S. *et al.*, „PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma“, *N Engl J Med.*, 2014, 370, pp. 1008–1018
31. Dreyling M., Santoro A., Mollica L. *et al.*, „Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma“, *J Clin Oncol.*, 2017, 35, pp. 3898–3905
32. Vidal L., Gaftor-Gvili A., Salles G. *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.*, 2011, 103, pp. 1799–1806

33. 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, pp. 1172–1179
34. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W. *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, pp. 1163–1171
35. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. *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, pp. 2516–2522
36. Montoto S., Corradini P., Dreyling M. *et al.*, „Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party“, *Haematologica*, 2013, 98, pp. 1014–1021
37. Schuster S.J., Svoboda J., Chong E.A. *et al.*, „Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas“, *N Engl J Med.*, 2017, 377, pp. 2545–2554
38. Trotman J., Luminari S., Boussetta S. *et al.*, „Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies“, *Lancet Haematol.* 2014, 1, pp. e17–e27
39. Louissaint Jr., A., Ackerman A.M., Dias-Santagata D. *et al.*, „Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement“, *Blood*, 2012, 120, pp. 2395–2404
40. Schmatz A.I., Streubel B., Kretschmer-Chott E. *et al.*, „Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases“, *J Clin Oncol.*, 2011, 29, pp. 1445–1451
41. Dykewicz C.A., „Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients“, *Clin Infect Dis.* 2001, 33 (adaptare din Gross P.A., Barrett T.L., Dellinger E.P. *et al.*, „Purpose of quality standards for infectious diseases“, *Clin Infect Dis*, 1994, 18, p. 421), pp. 139–144
42. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. *et al.*, „The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms“, *Leukemia*, 36, 1720–1748 (2022)
43. Sehn Laurie H., Bartlett Nancy L., Matasar Matthew J. *et al.*, „Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥ 2 prior therapies“, <https://doi.org/10.1182/blood.2024025454>

