

中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2023 年版)

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组 中国滤泡淋巴瘤工作组 中国老年保健协会淋巴瘤专业委员会 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会

通信作者:徐兵:厦门大学附属第一医院,厦门大学血液病学系,厦门 361003,Email: xubingzhangjian@126.com;黄慧强,中山大学肿瘤防治中心,广州 510060,Email: huanghq@sysucc.org.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.07.001

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of follicular lymphoma(2023)

Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association; Lymphoid Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Working Group of Follicular Lymphoma; Lymphoma Expert Committee of Chinese Aging Well Association; Lymphoma Expert Committee of Chinese Anti-cancer Association

Corresponding authors: Xu Bing, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University and Institute of Hematology, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361003, China, Email: xubingzhangjian@126.com; Huang Huiqiang, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China, Email: huanghq@sysucc.org.cn

近年来,滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)在病理诊断及治疗等方面取得较大进展。为此,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组、中国滤泡淋巴瘤工作组(cwFL)、中国老年保健协会淋巴瘤专业委员会和中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会组织相关专家,对《中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2020 年版)》进行了修订^[1],制订了本版指南。

一、概述

FL 是一类起源于滤泡中心 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤(NHL),典型免疫表型为 CD5⁻CD10⁺CD19⁺,伴 t(14;18)(q32;q21),临床呈高度异质性。我国 FL 的发病率占 B 细胞 NHL 的 8%~23%,低于欧美地区。cwFL 分析全国多中心资料,FL 诊断时中位年龄约 53 岁,女性发病率略高于男性,5 年的无进展生存(PFS)率及总生存(OS)率分别为 61%和 89%^[2]。

二、病理诊断

(一)取材要点

FL 的诊断必须依靠组织病理学检查。FL 生物学异质性强,足量、合格的标本组织是确诊、分级以

及评估肿瘤生物学特征的重要保证。优先推荐淋巴结/结外病灶的切除/切取活检。对于深部或腔道器官病变,空芯针穿刺或经内镜活检也是可行方式,但要确保有足量标本组织。细针穿刺活检不常规推荐。

(二)组织形态

FL 的组织学特征是淋巴组织正常结构被破坏,代之以紧密排列、大小和形状相对单一的肿瘤性滤泡,常累及整个淋巴结并浸润至被膜外,伴或不伴局部弥漫性生长。根据滤泡和弥漫成分所占比例不同可以将 FL 分为:①滤泡为主型(滤泡比例 > 75%);②滤泡-弥漫型(滤泡比例 25%~75%);③局灶滤泡型(滤泡比例 < 25%)。需要指出的是,如果弥漫区域大细胞成分(中心母细胞或免疫母细胞)较多[每个高倍镜视野(HPF)内 > 15 个],应单独诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)。

根据 2022 年国际临床咨询委员会公布的成熟淋巴细胞肿瘤分类^[3],FL 分级根据滤泡区中心母细胞数量分为 1 级、2 级、3A 级及 3B 级。1 级:中心母细胞 0~5 个/HPF;2 级:中心母细胞 6~15 个/

HPF; 3 级: 中心母细胞 > 15 个/HPF, 其中, 仍有一定数量中心细胞者为 3A 级, 中心细胞罕见者为 3B 级。1~2 级合称为低级别 FL。

2022 年第 5 版《WHO 造血及淋巴肿瘤分类》对 FL 的分级提出了新建议^[4], 不再强求一定要按 1~3B 分级, 而是将 FL 分为经典型 FL (classic FL, cFL)、滤泡性大 B 细胞淋巴瘤 (follicular large B-cell lymphoma, FLBL) 及具有少见特征的 FL (FL with uncommon features, uFL)。FLBL 取代了原来的 FL 3B 名称, 以强调这组 FL 和 cFL 不同的生物学特点。uFL 包括“母细胞样”或“大中心细胞”细胞形态和弥漫性生长方式为主型 FL, 前者更频繁地表现出免疫表型的变异和基因型的多样性, 预后较差; 后者常表现为腹股沟区大包块, 常伴有 CD23 表达、STAT6 突变及 1p36 缺失或 TNFRSF14 突变, 但无 BCL2 重排^[4]。第 5 版 WHO 分类更加注重 FL 的发病机制, 对于指导个体化治疗的意义还有待进一步观察。

(三) 免疫表型

FL 典型的免疫表型为: CD20⁺、CD10⁺、BCL6⁺、BCL2⁺、CD23^{+/+}、CD3⁻、CD5⁻、cyclin D1⁻; CD21、CD23 等染色能显示滤泡树突细胞网络的存在; 此外, 还需注意 Ki-67 或 MYC 升高的预后相关性。部分病例 (特别是 3B 级) 可以出现 CD10⁻ 或 BCL2⁻。

(四) 分子特点

FL 的分子遗传学检测主要是 BCL2 重排, 细胞遗传学或荧光原位杂交 (FISH) 检测 BCL2 基因相关断裂或融合、1p36 及 IRF4 重排可以协助诊断和鉴别诊断。有条件的单位可考虑行二代测序, 为 FL 的精准化诊疗提供依据。

(五) 特殊亚型

2022 版《WHO 造血及淋巴肿瘤分类》还列举了三种特殊 FL 亚型:

1. 原位滤泡 B 细胞肿瘤 (in situ follicular B-cell neoplasm, ISFN): 通常淋巴结或淋巴组织结构形态无明显异常, 但滤泡生发中心内部分 B 细胞发生 t(14;18)(q32;q21) 易位, 导致 BCL2 过表达。ISFN 需与 FL 累及部分淋巴结鉴别。少数 ISFN 有进展为普通 FL 或其他类型淋巴瘤的风险, 需要随访。

2. 儿童型 FL (paediatric-type follicular lymphoma, PTFL): 多见于儿童、青少年。多表现为头颈部、偶为腹股沟区等部位孤立性淋巴结肿大, 形态学多表现为高级别 FL, 但遗传学特征与 cFL 不同, 多无 BCL2、BCL6 和 IRF4 重排。局部治疗 (如手术

切除) 即可治愈, 预后良好。

3. 十二指肠型 FL (duodenal-type follicular lymphoma, DTFL): 以侵犯肠道为特征, 多局限于小肠, 尤多见于十二指肠降部, 其形态、免疫表型与低级别 FL 一致, 也有 BCL2 重排, 但遗传特征和 cFL 不尽相同。通常仅累及黏膜层, 少有肠外淋巴结受累。临床表现为惰性, 预后较好。

三、分期及预后评估

分期的目的是评估肿瘤的范围及负荷, 为治疗提供决策依据。分期体现在初诊时、启动治疗时、疾病进展及再治疗等多个环节。近年来, 正电子发射计算机断层显像 (PET/CT) 逐渐普遍应用于 FL 的诊疗中。以下情形优先推荐行 PET/CT: ① 诊断为局限期 FL, 拟采取局部放疗时; ② 评估治疗结束是否获得完全代谢缓解 (CMR); ③ 临床怀疑发生转化时, 协助指导取材部位。FL 的分期标准按照 2014 年版 Lugano 分期系统^[5]。

目前广泛使用的预后评估系统包括 FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognosis Index)-1 和 FLIPI-2, 具体评分系统见《中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南 (2020 年版)》^[1]。近年, 临床-生物预后模型, 如 m7-FLIPI、POD24-PI 及 23 基因积分模型也显示出对预后的良好预测价值, 但目前尚未成熟。

四、治疗方案

适用于 1~3A 级 FL, 3B 级 FL 的治疗同 DLBCL。

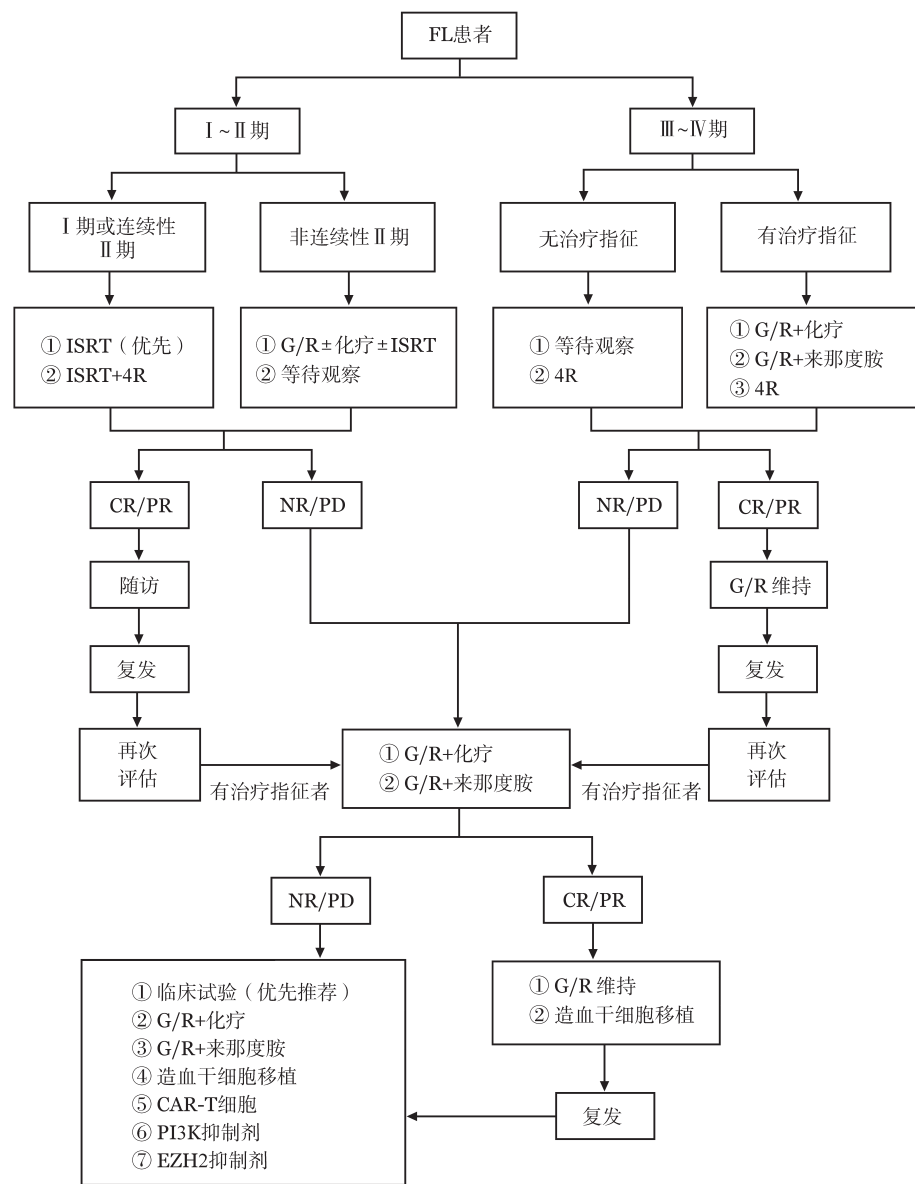
(一) 治疗前评估

治疗前常规检查同 2020 年版指南^[1]。建议进行肿瘤细胞 FISH 检查 BCL2/IGH 易位, 对于 SUV 高代谢部位建议进行活检, 必要时可进行超声心动图、尿酸、血清蛋白电泳和 (或) 免疫球蛋白定量、丙型肝炎相关检测。

(二) 治疗原则

FL 总体治疗原则是根据分期进行分层治疗, 治疗流程见图 1。

1. I~II 期 FL 患者的一线治疗选择: I~II 期 FL 应以积极治疗为主, 患者有望得到长期疾病控制。受累部位放疗 (involved site radiation therapy, ISRT) 是 I 期和连续 II 期患者的标准治疗, 推荐放疗剂量为 24 Gy, 分 12 次。放疗结束后 6 个月内进行 PET/CT 评估, 约 86% 的患者可获得 CMR, 5 年 PFS 率为 69%。对于一些特殊部位 (如眼眶等), 考虑到放疗相关不良反应, 推荐放疗剂量为 4 Gy, 分



注 ISRT:受累部位放疗;G:奥妥珠单抗;R:利妥昔单抗;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;PD:疾病进展;CAR-T细胞:嵌合抗原受体T细胞;PI3K:磷脂酰肌醇3-激酶;EZH2:果蝇Zeste基因增强子人类同源物2

图1 滤泡性淋巴瘤(FL)患者治疗流程图

2次。远处复发是局限期患者ISRT失败的主要原因,因此治疗前建议行PET/CT分期。对于治疗前无条件行PET/CT检查的患者,建议ISRT后予利妥昔单抗每周1次,共4次治疗。

对于有巨大肿块($\geq 7\text{ cm}$)的I~II期和非连续性II期患者可选择抗CD20单抗±化疗±放疗。对于不适合放疗的特殊部位(如腹膜后或肠系膜淋巴结)FL,可考虑抗CD20单抗±化疗。对于完全手术切除的I期和不耐受系统治疗或ISRT不良反应的I~II期患者,也可选择等待观察。

2. III~IV期FL患者的一线治疗:与I~II期不

同,III~IV期FL目前仍被认为不可治愈。因此,无治疗指征者,推荐观察等待;有治疗指征者方可启动治疗,启动治疗的标准参照《中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2020年版)》^[1]。治疗总原则是尽可能延长PFS和OS时间,改善生活质量,同时减少治疗相关不良反应。

对于诊断时无治疗指征的患者,目前优先推荐采取观察等待的策略。既往研究显示,在接受观察等待的患者中,3年和10年时仍无需启动治疗的比例约为46%和20%,中位启动治疗的时间约为31个月。对于部分有强烈治疗意愿的患者,利妥昔

单抗每周 1 次,共 4 次可作为次要选择,可以显著延长 PFS 时间和需要再次治疗的时间。

对于诊断时有治疗指征的患者,优先推荐抗 CD20 单抗+化疗。抗 CD20 单抗可选择奥妥珠单抗(G)或利妥昔单抗(R),化疗方案可选择苯达莫司汀/CHOP 方案/CVP 方案。StiL 和 BRIGHT 研究结果显示,BR 方案优于 R-CVP/CHOP 方案,但感染发生率较高,应注意预防^[6-7]。PET/CT 检查最大标准摄取值(SUV_{max})>13^[8]或伴果蝇 Zeste 基因增强子人类同源物 2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)突变^[9]患者接受抗 CD20 单抗+CHOP 方案可能获益更大。

GALLIUM 研究对比了奥妥珠单抗联合化疗(G-化疗组)和利妥昔单抗联合化疗(R-化疗组)在初治 FL 中的疗效。中位随访 76.5 个月的结果显示,G-化疗组 PFS 持续获益^[10]。对研究人群的次要研究终点分析显示,G-化疗组诱导治疗结束后,微小残留病阴性比例更高(92%对 85%, $P=0.004$),提示 G-化疗组可更迅速地清除肿瘤细胞并使疾病获得更深层的缓解,G-化疗组一线接受免疫化疗 2 年内出现疾病进展(POD24)事件风险较 R-化疗组降低 46%。

来那度胺联合利妥昔单抗或奥妥珠单抗(R²或 GL)的无化疗方案疗效与免疫化疗类似,也是 FL 患者的一线治疗推荐,尤其是对于不耐受或不愿接受化疗的患者,但需注意来那度胺的不良反应。

对于一线采用抗 CD20 单抗联合 CVP/CHOP 方案治疗 6 个疗程后获得部分缓解及以上疗效的 FL 患者,利妥昔单抗或奥妥珠单抗单药维持治疗可显著改善生存。建议每 8 周应用奥妥珠单抗(1 000 mg)或利妥昔单抗(375 mg/m²)维持治疗 1 次,持续 2 年。

3. 年老体弱 FL 患者的治疗:对于年老虚弱不能耐受联合化疗的患者,一线治疗方案可选用利妥昔单抗单药治疗,并加强支持治疗。RELEVANCE 研究提示,老年患者也可从 R²方案中获益^[11]。

4. 复发 FL 患者的治疗原则:复发患者总的治疗原则是延长 PFS 时间,尽可能降低治疗相关不良反应,改善生活质量。复发时除需再次评估分期、治疗指征及是否发生转化等疾病因素外,还包括体能状况、合并症及既往治疗效果等。首次复发时的治疗对患者的预后至关重要,因此本共识单独列出。

(1)首次复发:目前尚无完善的复发患者的预后评估模型。POD24 的患者,5 年 OS 率仅 50%^[12],需重点关注。

发生转化是导致 FL 患者死亡的主要原因,发生率每年 2%~3%。当出现某些临床特征时,如乳酸脱氢酶(LDH)短期内迅速升高、淋巴结快速增大、体能状况恶化、新发 B 症状、高钙血症及新增的结外病灶等,需警惕疾病发生转化。PET/CT 检查高代谢部位活检有助于提高诊断的准确率,优先推荐。

首次复发患者的治疗原则建议采用与一线治疗方案非交叉耐药的药物。一线采用 R-CHOP/CVP 方案治疗结束 6 个月以上复发的患者,二线选择 BR 方案,总反应率(ORR)为 82%,中位 PFS 时间 34 个月^[13];如患者一线采用 R-CHOP/CVP 方案治疗 6 个月内无效或复发,则建议选择奥妥珠单抗联合苯达莫司汀作为诱导治疗,然后序贯奥妥珠单抗维持治疗,中位 PFS 时间为 26 个月^[14]。一线采用 BR 方案治疗复发的患者,则建议选择 R/G 联合 CHOP/CVP 方案。对于一线采用无化疗方案治疗后复发的患者,回顾性研究显示 R/G 联合化疗作为二线治疗的中位 PFS 时间为 38 个月,建议优先考虑^[15]。当然,一线治疗缓解时间超过 2 年的患者,二线治疗也可重新使用原方案,但要注意药物的剂量限制性毒性。

无化疗方案(如 R²)作为一线免疫化疗复发患者的二线治疗,中位 PFS 时间为 39.4 个月,也可选择^[16]。

目前认为,对于一线接受含抗 CD20 单抗治疗复发的患者,二线治疗获得缓解后序贯抗 CD20 单抗维持治疗仍可获益。但距离末次接受利妥昔单抗治疗 6 个月内出现疾病进展的患者建议选择奥妥珠单抗维持。

(2)二次及以上复发:二次及以上复发患者治疗前仍需再次评估,参考首次复发时。治疗总原则:①多次复发的患者鼓励优先参加临床试验;②末次治疗方案疗效维持 2 年以上的患者,再复发时仍可考虑采用原方案;③难治或短期内进展的患者,优先考虑选择作用机制不同的药物,如小分子化合物和嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)治疗等;④≥2 次复发且复发间隔时间较短者或高 FLIPI 评分的患者可考虑自体造血干细胞移植(auto-HSCT);⑤auto-HSCT 后复发的年轻患者,且有合适的供者,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可供选择。

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)抑制剂:对于 FL 总体疗效良好,国内已获批上市的 PI3K 抑制剂包括度维利塞(duvelisib, PI3K γ/δ 抑制剂)和林普利塞(linperlisib, PI3K δ 抑制剂),单

药治疗二次及以上复发 FL 患者的 ORR 为 42% ~ 80%, 中位 PFS 时间为 9 ~ 13 个月; 安全性方面需特别注意肺部感染的发生, 发生率为 15% 左右^[17-18]。

EZH2 抑制剂: 他泽司他 (Tazemetostat) 在难治复发 EZH2 突变阳性患者中的 ORR 为 69%, 其中完全缓解 (CR) 率为 13%, 中位缓解持续时间 (mDOR) 为 10.9 个月, 中位 PFS 时间为 14 个月; 他泽司他在 EZH2 野生型患者中的 ORR 为 35%, CR 率为 4%, mDOR 为 13 个月, 中位 PFS 时间为 11 个月^[19]。

CAR-T 细胞治疗: ZUMA-5 临床试验显示, 既往已接受过 2 种及以上治疗复发的 FL 患者接受单次 CAR-T 细胞治疗的 ORR 为 94%, CR 率为 79%, 随访 18 个月时, PFS 率和 OS 率分别为 67% 和 87%。整体安全性可控, 3 级以上细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 发生率分别为 6% 和 15%^[20]。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞免疫治疗产品瑞基奥仑赛注射液是国内首个获批用于二线或以上系统性治疗后复发 FL 的 CAR-T 细胞产品, 其最佳 CR 率和 ORR 分别为 93% 及 100%; ≥ 3 级 CRS 和 ICANS 发生率分别为 0 及 4%^[21]。

5. 转化性 FL 患者的治疗: 转化性 FL 患者治疗方案选择主要考虑的因素包括转化后的病理类型、既往治疗史及患者体能状况等。因转化为高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL2 重排的比例较高且预后较差, 需重点关注并进行相关检查^[22]。既往未接受过免疫化疗转化为 DLBCL 的患者参照初治 DLBCL 进行治疗, 仍可获得较好转归^[23]。既往已接受免疫化疗的患者预后相对较差, 可供选择的治疗方案有: ①参加新药临床试验; ②如果化疗敏感, 建议采用 DLBCL 的二线挽救方案, 再次缓解后应积极考虑行 auto-HSCT 巩固; ③已有多款 CAR-T 细胞产品获批上市, ORR 约 80%, CR 率 40% ~ 58%, 中位 PFS 时间约 11 个月, OS 时间超过 2 年^[24-25]。

6. 造血干细胞移植: 因未带来生存获益, FL 患者获得首次缓解后不常规推荐行 auto-HSCT 巩固治疗^[26]。接受免疫化疗后 POD24 的患者再次获得缓解后推荐行 auto-HSCT 巩固治疗^[27]。尽管目前治疗难治复发 FL 的新药层出不穷, 但考虑到治疗相关不良反应、生活质量改善及经济费用等因素, 对于年龄小于 65 岁、二线以上治疗复发的化疗敏感患者, 建议考虑行 auto-HSCT^[28]。allo-HSCT 在难治复发 FL 中的地位尚不明确, 有经验的单位可针对性开展研究。

五、疗效评价及随访

参照《中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南 (2020 年版)》^[1]。

六、推荐的治疗方案

参照《中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南 (2020 年版)》^[1]。

(执笔: 赵海军、李小秋、林志娟)

(主审: 邱录贵、李建勇、赵维莅、张清媛、纪春岩)

参与指南修订的专家 (以专家所在单位拼音首字母排序): 北京大学第三医院 (景红梅); 北京大学人民医院 (杨申森); 北京大学肿瘤医院 (平凌燕); 北京医院 (刘辉); 复旦大学附属华山医院 (陈彤); 复旦大学附属肿瘤医院 (李小秋); 哈尔滨血液病肿瘤研究所 (赵东陆); 湖南省肿瘤医院 (周辉); 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 (张清媛); 华中科技大学同济医学院附属协和医院 (崔国惠、张利玲); 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (黄亮); 吉林大学第一医院 (白鸥); 江苏省人民医院 (李建勇、徐卫、朱华渊); 空军军医大学西京医院 (梁蓉); 南昌大学第一附属医院 (李菲); 南方医科大学南方医院 (郭绪涛); 南通大学附属医院 (施文瑜); 山东大学齐鲁医院 (纪春岩、叶静静); 山东省立医院 (王欣); 上海交通大学医学院附属瑞金医院 (赵维莅、许彭鹏、郑重); 首都医科大学附属北京友谊医院 (王昭); 四川大学华西医院 (牛挺); 苏州大学附属第二医院 (李炳宗); 苏州大学附属第一医院 (李彩霞、金正明、黄海雯); 天津医科大学肿瘤医院 (张会来); 厦门大学附属第一医院 (徐兵、赵海军、林志娟); 浙江大学医学院附属第二医院 (钱文斌); 浙江大学医学院附属第一医院 (俞文娟); 郑州大学第一附属医院 (刘艳艳、周可树); 中国医学科学院北京协和医院 (张薇); 中国医学科学院血液病医院 (邱录贵、易树华、王婷玉); 中国医学科学院肿瘤医院 (刘鹏); 中山大学肿瘤防治中心 (黄慧强、李志铭、蔡清清)

参考文献

- [1] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南 (2020 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (7): 537-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2020.07.002.
- [2] Zha J, Fan L, Yi S, et al. Clinical features and outcomes of 1845 patients with follicular lymphoma: a real-world multicenter experience in China [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14 (1): 131. DOI: 10.1186/s13045-021-01139-6.
- [3] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee [J]. Blood, 2022, 140 (11): 1229-1253. DOI: 10.1182/blood.2022015851.
- [4] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [J]. Leukemia, 2022, 36 (7): 1720-1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [5] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (27): 3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [6] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine

- plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9873):1203-1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
- [7] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, 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]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (12): 984- 991. DOI: 10.1200/JCO.18.00605.
- [8] Mondello P, Strati P, Merryman RW, et al. R-CHOP Versus R- Bendamustine with or without Rituximab Maintenance in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma Patients with High SUV at Baseline PET [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):39-40. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136438>.
- [9] Martínez-Laperche C, Sanz-Villanueva L, Díaz Crespo FJ, et al. EZH2 mutations at diagnosis in follicular lymphoma: a promising biomarker to guide frontline treatment [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):982. DOI: 10.1186/s12885-022-10070-z.
- [10] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1331-1344. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598.
- [11] Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, et al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R(2)) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28):3239-3245. DOI: 10.1200/JCO.22.00843.
- [12] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (23):2516- 2522. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- [13] Rummel M, Kaiser U, Balser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle- cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (1):57- 66. DOI: 10.1016/S1470- 2045 (15) 00447-7.
- [14] Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab- Refractory Indolent Non- Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (22):2259- 2266. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3656.
- [15] Strati P, Samaniego F, Gallardo M, et al. Treatment and Outcome of Patients with Follicular Lymphoma Relapsed or Progressed after Frontline Lenalidomide and Rituximab [J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):31-32. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134120>.
- [16] Leonard JP, 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]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (14):1188- 1199. DOI: 10.1200/JCO.19.00010.
- [17] Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI- 145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (11):912-922. DOI: 10.1200/JCO.18.00915.
- [18] Jiang B, Qi J, Song Y, et al. Phase 1 clinical trial of the PI3K δ inhibitor YY- 20394 in patients with B- cell hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1):130. DOI: 10.1186/s13045-021-01140-z.
- [19] Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open- label, single- arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (11):1433- 1442. DOI: 10.1016/S1470- 2045 (20)30441-1.
- [20] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (1):91- 103. DOI: 10.1016/S1470- 2045(21)00591-X.
- [21] Ying Z, Yang H, Guo Y, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma- cel) CD19 CAR- T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B- cell lymphoma in China [J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (3):999- 1011. DOI: 10.1002/cam4.3686.
- [22] Kridel R, Mottok A, Farinha P, et al. Cell of origin of transformed follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 126 (18):2118- 2127. DOI: 10.1182/blood-2015-06-649905.
- [23] Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (26):3272- 3278. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.3990.
- [24] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B- cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (1):31- 42. DOI: 10.1016/S1470- 2045(18)30864-7.
- [25] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (1):45- 56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
- [26] Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, et al. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(1): 18-28. DOI: 10.1093/jnci/djr450.
- [27] Manna M, Lee-Ying R, Davies G, et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multicenter retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60 (1):133- 141. DOI: 10.1080/10428194.2018.1473576.
- [28] Casulo C, Flowers CR. When to Choose Transplant in Follicular Lymphoma: Navigating a Complex Landscape [J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(12):808-809. DOI: 10.1200/JOP.2017.028340.

(收稿日期:2023-05-16)

(本文编辑:律琦)