



Svenska Lymfomgruppen

Nationella riktlinjer för behandling av follikulära lymfom grad 1, 2 och 3a

Svenska Lymfom gruppen 2007

Layout: Jana Howe

Regionalt Onkologiskt Centrum
i Uppsala/Örebroregionen

November 2007

Innehåll

Introduktion	1
Primärbehandling	2
Stadium IA och IIA med begränsad utbredning	2
Stadium II-IV	2
Recidiv	4
Lokalt recidiv	4
Systemiskt behandlingskrävande recidiv/kontinuerligt progredierande sjukdom efter singelbehandling med rituximab eller klorambucil.....	4
Systemiskt behandlingskrävande recidiv/kontinuerligt progredierande sjukdom efter R-kemo	5
Högdosbehandling	5
Upprepade recidiv	6
Speciella problem	7
Hepatitprofylax	7
Pneumocystis- och herpesprofylax	7
Hypogammaglobulinemi	7
Infektionsprofylax efter högdosterapi	7
Sen neutropeni (LON).....	8
Rituximab inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD).....	8
Transfusioner	8
Referenser	9
Förenklat behandlingsschema för stadium II-IV och recidiv	13

Introduktion

Syftet med detta dokument är att försöka definiera standardbehandling för patienter med follikulära lymfom. Dokumentet är tänkt att fungera som ett praktiskt arbetsinstrument och utgör inte ett fullständigt vårdprogram i traditionell mening. För detaljer kring diagnostik, epidemiologi, cytostatikaregimer, och uppföljning, hänvisas till regionala vårdprogram. Det föreligger vissa variationer i behandlingsval mellan regionerna.

Vid upprepade generella recidiv blir behandlingsbesluten komplexa och vi har därför valt att begränsa rekommendationerna till primärbehandling och första recidiv. Lokal strålbehandling räknas inte som primärbehandling alternativt recidivbehandling i dessa diskussioner.

Detta förslag innefattar follikulära lymfom grad 1, 2 och 3a, men inte grad 3b (follikulära lymfom med > 15 blaster/HPF som växer i förband), som betraktas som en egen entitet och behandlas enligt riktlinjerna för aggressiva B-cells lymfom.

FDG-PET som blivit en viktig del framför allt i remissionsbedömningen och ibland vid stadiindelningen för diffusa storcelliga B-cellslymfom och Hodgkin's lymfom är mer svårbedömt vid follikulära lymfom. FDG-PET kan dock användas för att lokalisera områden med suspekt transformation, så att riktade biopsier kan utföras.

Vid val av behandling enligt FLIPI har vi "åldersneutraliserat" FLIPI. (Alla patienter 60 år eller äldre har ju minst en riskfaktor).

Vid behandlingsval kan ett internationellt utarbetat prognostiskt index (FLIPI) användas som innefattar följande riskfaktorer

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)	
1	Ålder \geq 60 år
2	Stadium III-IV
3	> 4 lymfkörtelstationer
4	S-LD > övre normalvärdesgränsen
5	Hb < 120 g/l

Vid recidiv eller dåligt terapivar (speciellt vid förhöjt S-LD) bör man vara frikostig med att rebiopsa för att upptäcka transformation, vilket oftast ändrar behandlingsvalet.

Riktlinjerna har utarbetats av en arbetsgrupp inom Svenska Lymfomgruppen (se nedan) och kommer att uppdateras en gång per år. De nationella riktlinjerna kommer att vara tillgängliga i PDF-format vid samtliga onkologiska centras hemsidor.

Behandlingsschema för stadium II-IV och recidiv, se sid 13.

Arbetsgruppen för Nationella riktlinjer för behandling av follikulära lymfom grad 1, 2 och 3a

Eva Kimby Stockholm	Ola Lindén Lund	Tomas Hagström Linköping	Ann-Sofie Johansson Umeå
Berit Johansson Borås	Lena Malmberg Karlstad	Hans Hagberg Uppsala	

Primärbehandling

Stadium IA och IIA¹ med begränsad utbredning

Strålbehandling mot engagerad lymfomlokal 2.0 Gy/fraktion till 30 Gy.

Kommentar	Strålbehandling vid stadium I har i ett flertal material visat 10-årig recidivfri överlevnad på ca 50%.
------------------	---

¹ T ex tonsill + lymfknuta på samma sida av halsen.

Stadium II-IV

Avsaknad av generell behandlingsindikation

Exspektans

Kommentar	Exspektans rekommenderas vid icke symtomgivande sjukdom, eftersom det inte är bevisat att man kan bota patienter med generaliserad sjukdom. I frånvaro av generell behandlingsindikation men med någon/några lokaler med symtomgivande lymfom strålbehandling väljas. För val av stråldos, se Lokalt recidiv, sid 4.
------------------	---

Symtomgivande/kontinuerligt progredierande sjukdom

Patienter < 60 år med FLIPI 0–2 och patienter ≥ 60 år med FLIPI 1-3

Rituximab

375 mg/m²/v x 4. Vid PR 3 månader efter start av terapi, kan behandlingen upprepas som konsolidering.

Alternativt

Klorambucil

Ges under begränsad tid (3-6 månader) enligt Lister eller Knospe. Denna behandling är framförallt lämplig för äldre patienter.

OBS! Om patienten har ett lymfom där snabb tumörkrympning önskas (t ex hydronefros) rekommenderas cytostatika + rituximab även vid låga FLIPI.

Kommentar	Hos patienter med låg riskprofil rekommenderas behandling med antingen rituximab eller klorambucil som "singelbehandling". Denna grupp av patienter har lång förväntad överlevnad och man har råd att börja behandla försiktigt och ge kombinationsbehandling vid dåligt svar eller tidigt recidiv. Det pågår en studie där rituximab 375 mg/m ² /v x 4 ges som primär systembehandling med eller utan alfa-interferon. Behandlingen upprepas efter 3 månader för patienter som svarat. Inklusionen beräknas vara avslutad våren 2008.
------------------	--

Patienter < 60 år med FLIPI 3–4 och patienter ≥ 60 år med FLIPI 4-5

R-CHOP-21 x 6-8

Om man vill undvika antracykliner (doxorubicin) kan R-CHOP ersättas med **R-CVP** (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednisolon) eller **R-FC** (rituximab, fludarabin, cyklofosfamid).

Kommentar

R-CHOP-21 rekommenderas i första hand. I de flesta studier har R-CVP lägre remissionsfrekvens än R-CHOP. R-FC bedöms vara mer toxisk än R-CHOP framförallt avseende ev framtida stamcellskörd. R-FC kan ge långdragna cytopenier och opportunistiska infektioner, varför infektionsprofylax bör övervägas (se Speciella problem, sid 7). Inga randomiserade jämförande studier finns mellan regimerna.

Underhållsbehandling med rituximab

375 mg/m² var 3:e månad i 2 år (totalt 8 infusioner) kan övervägas vid PR eller CR efter induktionsbehandling.

Kommentar

Underhållsbehandling med rituximab har visat sig värdefullt hos patienter med CR/PR efter recidivbehandling med kemo med eller utan rituximab och torde också vara av värde efter första linjens behandling. Resultat från PRIMA-studien, som nyligen avslutats, kommer att kunna svara på frågan. Vårt nuvarande övervägande angående underhållsbehandling efter primärbehandling avser patienter med högt FLIPI, vilka har stor risk för tidigt recidiv.

Skörd av stamceller bör övervägas i slutet av behandlingen hos yngre patienter med gott tumörsvar, då det i senare skede av sjukdomen kan vara svårare att få benmärgen fri från lymfom eller att få en tillräcklig skörd av stamceller. Stamcellerna rekommenderas dock att användas först efter recidiv (se Recidiv, sid 4).

Recidiv

Vid recidiv rekommenderas ny biopsi för att utesluta transformation. FDG-PET kan vara av värde för att avgöra vilket område som ska biopsieras.

Om transformation behandla som vid diffust storcelligt B-cellslymfom och överväg konsoliderande högdosbehandling.

FLIPI kan vara av värde för behandlingsbeslut även vid behandlingskrävande recidiv.

Lokalt recidiv

Strålbehandling **2 Gy/fraktion till 4 Gy alternativt 2 Gy/fraktion till 24-30 Gy.**

Kommentar	Vid symtomgivande recidiv på en enda lokal ges lokal strålbehandling. Även vid generellt recidiv men endast en/få symtomgivande lokal/-er, kan strålbehandling väljas. Standarddos har varit 2 Gy/fraktion till 24-30 Gy men det finns fas-2 studier som visat att man kan få lokal kontroll med lägre doser. Bäst dokumentation finns för 2 Gy givet dag 1 och dag 3 till totaldos 4 Gy (Haas et al, 2003).
------------------	--

Systemiskt behandlingskrävande recidiv/kontinuerligt progressierande sjukdom efter singelbehandling med rituximab eller klorambucil

Tidigt recidiv (inom 2-3 år) efter singelbehandling

R-CHOP-21 x 6-8 + underhållsbehandling med rituximab

Underhållsbehandling med rituximab 375 mg/m² var 3:e månad i 2 år (totalt 8 behandlingar) vid PR eller CR på induktionsbehandling.

Om man vill undvika antracykliner (doxorubicin) kan R-CHOP ersättas av **R-CVP x 6-8** (rituximab, cyklofosamid, vinkristin, prednisolon) eller **R-FC x 6** (rituximab, fludarabin, cyklofosamid), som dock ofta kräver infektionsprofylax (se sid 7).

Kommentar	<p>Se diskussion om R-CHOP vid primärbehandling. Flera randomiserade studier har visat att man vid recidiv har påtagliga vinster med underhållsbehandling med rituximab efter kemo eller R-kemo. Vinsterna med underhållsbehandling förefaller vara större än vinsterna av tillägg med rituximab i induktionsbehandling.</p> <p>Flera olika protokoll för underhållsbehandling har använts. EORTC-studien (van Oers, 2006) är den största och vi har valt att välja denna studies protokoll.</p> <p>Om recidivet uppkommer i nära anslutning till primär behandling med rituximab (< 6 månader) kan tillägget av rituximab ifrågasättas både i induktionsbehandling och som underhåll.</p>
------------------	---

Skörd av stamceller rekommenderas i slutet av behandlingen hos yngre patienter (för att kunna användas direkt eller ev vid nästa recidiv) eftersom det i senare skede av sjukdomen kan vara svårt att få en benmärg fri från lymfom eller tillräcklig skörd av stamceller.

Sent recidiv (> 2-3 år) efter singelbehandling

Utan aggressiv klinik
Singelbehandling (rituximab eller klorambucil) kan upprepas. I valet mellan singelbehandling och cytostatika + rituximab är FLIPI av värde också i recidivsituationen.

Kommentar	Det finns ett antal patienter med follikulära lymfom med långa remissioner efter singelbehandling med rituximab eller klorambucil, där det är rimligast att upprepa föregående behandling.
------------------	--

Med aggressiv klinik
R-CHOP-21 x 6-8 följt av underhållsbehandling med rituximab 375 mg/m ² var 3:e månad i 2 år (totalt 8 behandlingar) vid PR eller CR på induktionsbehandlingen.

Systemiskt behandlingskrävande recidiv/kontinuerligt progredierande sjukdom efter R-kemo

Tidigt recidiv (inom 2-3 år)

Ny cytostatikabehandling som avslutas med högdos med stamcellsräddning om sjukdomen är cytostatikakänslig och patientens ålder tillåter (se Högdosbehandling, nedan). Det är rimligt att ge tillägg med rituximab om recidivet inte kommer i nära anslutning till tidigare behandling med rituximab (riktlinje 6 månader).

Om högdos inte planeras och patienten inte tidigare erhållit underhållsbehandling, ges rituximab 375 mg/m² var 3:e månad i 2 år (totalt 8 behandlingar) vid PR eller CR på induktionsbehandlingen.

Sent recidiv (> 2-3 år)

Ny cytostatikabehandling med tillägg av rituximab. Underhållsbehandling med rituximab rekommenderas om detta inte gavs i samband med primärbehandlingen men kan också övervägas för övriga. Detta förutsatt att recidivet inte kommer i nära anslutning till tidigare given underhållsbehandling (riktlinje 6 månader).

I vissa fall kan rituximab singelterapi ges vid sent recidiv.

I valet mellan singelbehandling och cytostatika + rituximab kan FLIPI vara av värde.

Högdosbehandling

Ingen indikation i primärbehandling utanför studie.

Vid behandlingskrävande recidiv inom 2-3 år efter R-kemo är högdoscytostatika med stamcellsräddning som tillägg till konventionell behandling ett alternativ för patienter < 65-67 år som inte har någon annan allvarlig sjukdom.

Även hos patienter med flera recidiv kan autologtransplantation vara ett alternativ, speciellt om stamceller finns skördade.

Rituximab rekommenderas som in vivo-purging. TBI ger hög risk för MDS och bör undvikas. Däremot kan Zevalin övervägas som del i konditioneringen med cytostatika (BEAM eller BEAC).

Upprepade recidiv

Det finns många cytostatikakombinationer som är aktiva såsom FC, MIME, FND, DHAP, IKE. Bendamustin som singelbehandling, samt Zevalin är också alternativ. Lågdos cytostatika i form av per oral cyklofosfamid, klorambucil eller trofosfamid +/- steroider kan vara av palliativt värde.

Rituximab kan ges ensamt eller som tillägg till cytostatika utom vid "rituximab refraktär" sjukdom. Strikt definition av "rituximab refraktäritet" finns ännu inte, men FDA använder "recidiv inom 6 månader efter senaste rituximab-innehållande terapi".

Strålbehandling mot enstaka lokaler ska alltid övervägas.

OBS! Refraktäritet avser även recidiv under underhållsbehandling med rituximab.

Ibritumomabtiuxetan (Zevalin)

Zevalin rekommenderas som en alternativ behandling för patienter som är refraktära eller recidiverat efter kombinationsbehandling med rituximab + kemo. Även vid cytostatikakänsligt lymfom med tidigare kort remission kan man överväga Zevalin som konsolidering. Patienter med bulkig sjukdom har mindre chans att svara på Zevalin. Zevalin kan övervägas som del i konditioneringen med cytostatika i samband med högdosbehandling.

Allogen transplantation

Allogen stamcellstransplantation vid recidiv efter högdosbehandling kan övervägas i utvalda fall.

Speciella problem

Hepatitprofylax

Alla patienter ska testas avseende tidigare hepatit före behandlingsstart med R-innehållande terapi. Fråga också om patienten är vaccinerad (ger anti-Hbs positivitet). Patienter som har genomgått hepatit-B (anti-HBc positiv, anti-HBs positiv och HbsAg positiv) och får R-kemo ska erbjudas profylax med lamivudin. Profylaxen bör fortgå minst 6 månader efter avslutad R-kemo. Patienter med HBsAg positivitet bör diskuteras med infektionskollega angående förstärkning av antiviral behandling och monitorering av HBV-DNA. Lamivudin profylax bör även övervägas vid Rituximab singelterapi.

Pneumocystis- och herpesprofylax

R-CHOP eller R-CVP

Pneumocystis- och herpesprofylax rekommenderas inte generellt men bör övervägas för patienter med immunologisk defekt, t ex hypogammaglobulinemi. Den rekommenderas även vid kontinuerlig eller upprepad behandling med kortikosteroider, samt till äldre patienter. Profylaxen bör fortgå 3 månader efter avslutad R-kemo.

Fludarabin innehållande regim

En individuell riskbedömning bör göras (samma som i nationella KLL riktlinjerna).

Ökad risk för infektion inkluderar	
1	Ålder > 60 år
2	WHO performance score > 1
3	> 2 tidigare terapilinjor
4	Tidigare behandling med purinanalogs
5	B- neutrofiler < 2.0 x 10 ⁹ /l
6	> 3 års sjukdomsduration från diagnos

Fler än två faktorer stärker behov av infektionsprofylax liksom kombination med rituximab.

Då profylax anses indicerad rekommenderas profylax mot både pneumocystis och herpes. Profylaxen bör fortgå 3 månader efter avslutad cytostatikabehandling.

Hypogammaglobulinemi

Vid underhållsbehandling med rituximab och infektionsbenägenhet bör serum-immunglobuliner kontrolleras och om hypogammaglobulinemi övervägs substitutionsbehandling med gammaglobulin och utsättande av underhållsbehandling.

Infektionsprofylax efter högdosterapi

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och kemoterapi har sena neutropenier "late onset neutropenia" (LON) blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON (neutrofiler $< 1.0 \times 10^9/l$) har diagnosticerats hos 10-20% av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1-6 månader) efter avslutad behandling.

LON är oftast ofarligt och spontant övergående. Om grav neutropeni uppträder ($< 0.2 \times 10^9/l$) rekommenderas enstaka doser med G-CSF. LON har rapporterats enstaka gånger också efter singelbehandling med rituximab.

Rituximab inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdos steroider ges.

Transfusioner

Vid fludarabin innehållande terapi bör strålade blodprodukter ges under och 6 månader efter avslutad behandling på grund av risk för transfusionsassocierad graft-versus-host-disease (TA-GVHD). Komplikationen är sällsynt men förenad med en hög mortalitet och morbiditet. Risken att utveckla TA-GVHD är sannolikt låg med nuvarande hantering av blodprodukter, men har rapporterats även efter modern filtrering och leukocytreduktion anges därför otillräcklig för att förhindra TA-GVHD.

Referenser

Introduktion

Liu Q et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience. *JCO* 2006; 24: 1582-9.

Solal-Celigny Ph et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.

Buske Ch et al. 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* 2006; 108: 1504-08.

Cheson BD et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579-86.

Ardeschna KM et al. Long-term effect of watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516-522.

Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007; 109(11): 4617-26.

Newly diagnosed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncology* 2007; 18 (suppl 2): ii63-ii64.

Rituximab singelbehandling

Kimby E et al. Long-Term Molecular Remissions in Patients With Indolent Lymphoma Treated With Rituximab as a Single Agent or in Combination With Interferon α -2a: A Randomized Phase II Study From the Nordic Lymphoma Group. *Leukemia and Lymphoma*. In press.

R-kemo

Marcus R et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005; 105: 1417-1423. (uppdaterad ASCO 2007).

Hiddemann W et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 2005; 106: 3725-3732.

Czuczman MS et al. Rituximab in Combination With Fludarabine Chemotherapy in Low-Grade or Follicular Lymphoma. *JCO* 2005; 23: 694-704.

Forstpointner R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2006; 104: 3064-3071.

Schulz H et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle lymphoma: a systematic review and meta-analysis *JNCI* 2007; 99(9): 709-14.

Herold M et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Ad-

vanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. JCO May 20 2007; 1986–1992.

Underhållsbehandling med rituximab

Ghielmini M et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood, 2004; 103: 4416-4423.

van Oers M 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, 2006; 108: 3295-3301).

Hainsworth JD et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. JCO 2005; 23: 1088-95.

Hainsworth JD et al. Rituximab + shortduration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network, JCO 2005; 23: 1500-6.

Hagenbeek A et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. JCO 2006; 24: 1590-6.

Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, Ryan T, Habermann TM, Gordon LI, Frankel SR, Horning SJ. Cyclophosphamide and fludarabine (CF) in advanced indolent lymphoma: Results from the ECOG/CALGB intergroup E1496 trial. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8004.

Forstpointner R et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006 Dec 15; 108(13): 4003-8.

Högdos med autologa stamceller

Lenz G et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2004; 104: 2667-74.

Deconinck E et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAM Blood 2005; 105: 3817-23.

Sebban C et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood. 2006 Oct 15; 108(8): 2540-4.

Schouten HC et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003; 21: 3918-27.

Rohatiner AZ et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. J Clin Oncol 2007; 25(18): 2554-9.

PET

Juweid ME et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 571-8.

Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, Olsasky SM, Stem RA, Shostrom VK, Holdeman KP, Paknikar S, Armitage JO, Hankins JH. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007 Aug; 48(8): 1548-55.

Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006 Jul 1; 107(1): 175-83.

Strålbehandling

Haas RL et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2474-80.

Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1282-1290.

Jóhannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Dec 1; 54(5): 1466-70.

LON

Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A, Filshie R, Firkin F. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *Br J Haematol* 2003; 121: 913-918.

Voog E, Morschhauser F, Solal-Céligny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 2003; 348: 2691-2694.

Cairoli R, Grillo G, Tedeschini A, Avanzo G, Marenco P, Morra E. High incidence of neutropenia in patients treated with rituximab after autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2004; 89: 361-363.

Lernieux B, Tartas S, Traulle C et al. Rituximab-relayed late-onset neutropenia after autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 921-923.

Fukuno K, Tsurumi H, Ando N, Kanemura N, Goto H, Tanabashi S et al. Late-onset neutropenia in patients treated with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Hematology* 2006; 84(3): 242-7.

Cattaneo C, Spedini P, Casari S, Re A, Tucci A, Borlenghi E et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leukemia & Lymphoma* 2006; 47(6): 1013-7.

Nitta E, Izutsu K, Sato T, Ota Y, Takeuchi K, Kamijo A et al. A high incidence of late-onset neutropenia following rituximab-containing chemotherapy as a primary treatment of CD20-positive B-cell lymphoma: a single-institution study. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 364-9.

Infektioner

Bermudez A, Marco F, Conde E, Mazo E, Recio M, Zubizarreta A. Fatal visceral varicella-zoster infection following rituximab and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 894-895.

Hernandez JA, Diloy R, Salat D et al. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of pre-core mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab. *Haematologica* 2003; 88: 22.

Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittel A et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102: 1930.

Hamaki T, Kami M, Kusumi E et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *Am J Hematol* 2001; 68: 292-294.

Kami M, Hamaki T, Murashige N et al. Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Hematol J* 2003; 4: 159-162.

Lungfibros

Burton C, Kaczmarski R, Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2690-2691.

Swords R, Power D, Fay M, O'Donnell R, Murray PT. Interstitial pneumonia following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 77: 103-104.

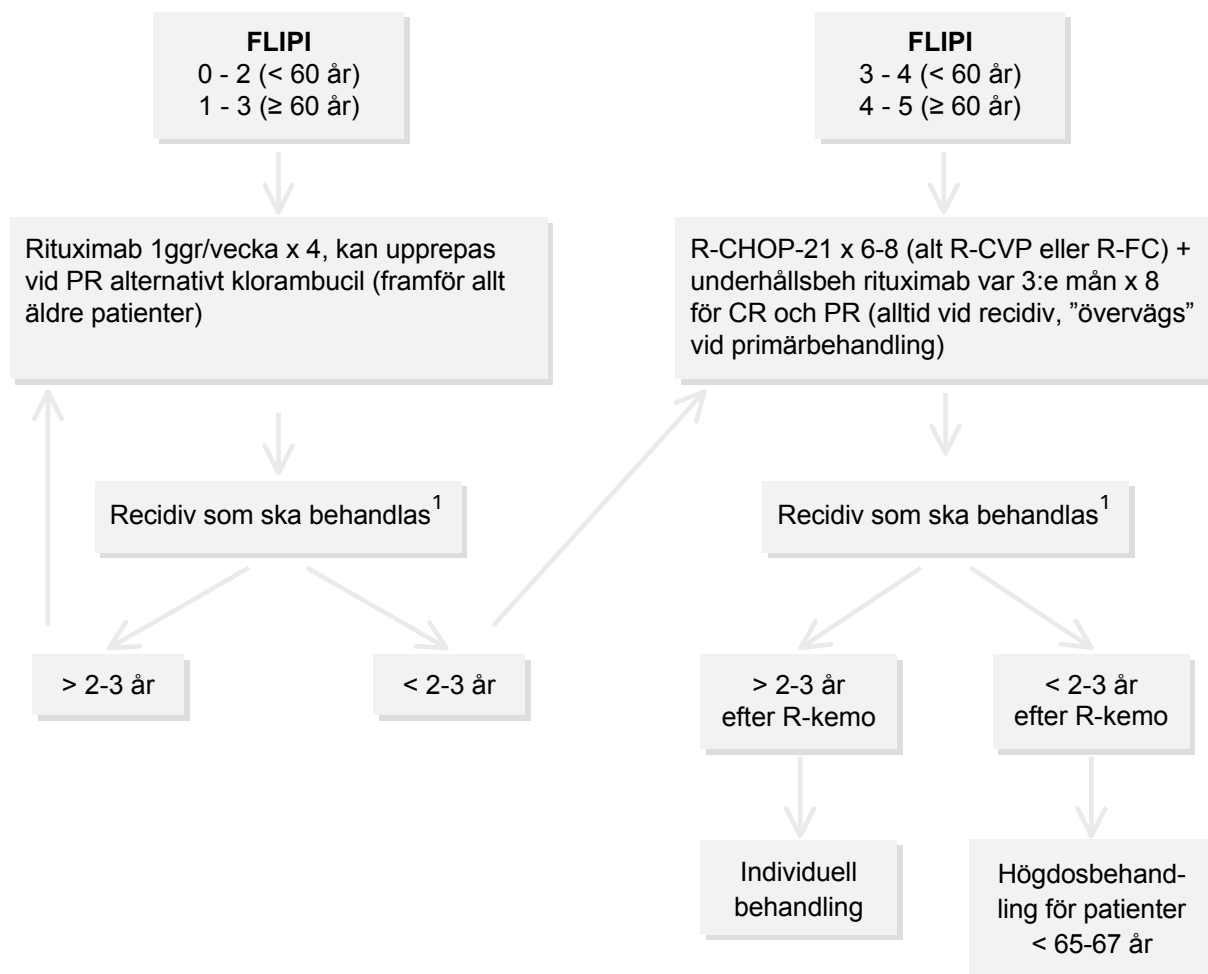
Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007 Oct; 82(10): 916-9.

RIT/Zevalin

Witzig TE et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 May 15; 20(10): 2453-63.

Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. *Ann Oncol* 2005 May; 16(5): 786-92.

Förenklat behandlingsschema för stadium II-IV och recidiv



¹ Lokal strålbehandling är ett alternativ om enstaka lokal(er) progredierar.

