

特集

悪性リンパ腫のトピックス

大 岩 加 奈* 楠 本 茂*

はじめに

悪性リンパ腫はリンパ球系腫瘍の総称で、組織学的にはホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫(B細胞リンパ腫, NK/T細胞リンパ腫)に大別される¹⁾。また, 非ホジキンリンパ腫は病勢により3つの悪性度(低・中・高悪性度)に分類される。悪性リンパ腫の治療には全身化学療法を行うが, その具体的な治療方針の決定には, 組織学的な病型分類や悪性度, 病期の診断が必須であり, 患者の状態とリスク因子により層別化し, 標準治療を実施する。

標準治療は, ホジキンリンパ腫ではABVD療法(ドキソルビシン, ブレオマイシン, ビンブラスチン, ダカルバジン)が推奨されてきたが, 最近になって未治療進行期ホジキンリンパ腫の新たな初回治療選択肢として, 抗CD30モノクローナル抗体であるブレンツキシマブ・ベドチン(BV)併用AVD療法(ドキソルビシン, ビンブラスチン, ダカルバジン)が加わった。

またB細胞リンパ腫では, 抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ併用化学療法が標準治療として確立しており, 組織学的な病型分類や悪性度によりR-CHOP療法(リツキシマブ, シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン)

やRB療法(リツキシマブ, ベンダムスチン)およびR-CVP療法(リツキシマブ, シクロホスファミド, ドキソルビシン, プレドニゾロン)などが選択される。最近, ADCC活性を高めた, 新規のCD20モノクローナル抗体であるオビヌツズマブが開発され, 未治療進行期高腫瘍量の濾胞性リンパ腫においては, オビヌツズマブ併用化学療法が治療選択肢として加わった。

一方で, T細胞リンパ腫に対してはCHOP療法が(みなし)標準治療と考えられているが, 一般に治療効果はB細胞リンパ腫と比較して不良である。ホジキンリンパ腫と同様に, 未治療CD30陽性末梢性T細胞リンパ腫においてはBV併用CHP療法(シクロホスファミド, ドキソルビシン, プレドニゾロン)が新たな治療選択肢に加わった。

いずれの病型についても, 有効性と安全性のさらなる向上を目指し, 新規薬剤や治療法の開発が進められており, 本稿では, 近年行われた臨床試験のうち, 未治療初発の悪性リンパ腫を対象に実施されたランダム化比較試験を中心に, 試験デザインおよび結果について概説する(表1)。

I. 未治療進行期ホジキンリンパ腫：ECHELON-1試験

1. 背景

ホジキンリンパ腫(HL)は, 細胞表面にCD30発現をもつReed-Sternberg細胞などの巨細胞で特徴づけられる, 主にリンパ節に発生する悪性リンパ腫である。病理組織学的には古典的ホジキンリンパ腫(cHL)と結

— Key words —
ブレンツキシマブ ベドチン, ホジキンリンパ腫, CD30陽性末梢性T細胞リンパ腫, オビヌツズマブ, 濾胞性リンパ腫

* Kana Oiwa, Shigeru Kusumoto: 名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

表 1 未治療悪性リンパ腫の新しい治療選択肢を検証した大規模ランダム化比較試験まとめ

試験名		ECHELON-1	ECHELON-2	GALLIUM	
試験デザイン		第Ⅲ相 ランダム化 非盲検 2 群間比較	第Ⅲ相 ランダム化 二重盲検 2 群間比較	第Ⅲ相ランダム化 非盲検 2 群間比較	
対象	疾患	古典的ホジキンリンパ腫		CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫	進行期高腫瘍量濾胞性リンパ腫
	臨床病期	Ⅲ, Ⅳ		Ⅲ, Ⅳ	Ⅲ, Ⅳおよび Ⅱ (径 7cm 以上の病変を伴う)
	年齢	18 歳以上		18 歳以上	18 歳以上
	試験群	BV + AVD 療法		BV + CHP 療法	オビヌツズマブ併用療法 (ベンダムスチン or CHOP or CVP)
	対照群	ABVD 療法		CHOP 療法	リツキシマブ併用療法 (ベンダムスチン or CHOP or CVP)
結果	観察期間中央値	24.9 カ月		36.2 カ月	34.5 カ月
	年齢中央値(範囲)	36 歳(18~83 歳)		58 歳(18~85 歳)	59 歳(23~88 歳)
	主要評価項目	2 年 mPFS (統計学的有意差あり) BV + AVD 療法 82.1% ABVD 療法 77.2%		3 年 PFS (統計学的有意差あり) BV + CHP 療法 58% CHOP 療法 44%	3 年 PFS (統計学的有意差あり) オビヌツズマブ併用療法 80.0% リツキシマブ併用療法 73.3%
	副次評価項目	2 年 OS (統計学的有意差なし) BV + AVD 療法 96.6% ABVD 療法 94.9%		3 年 OS (統計学的有意差あり) BV + CHP 療法 77% CHOP 療法 70%	3 年 OS (統計学的有意差なし) オビヌツズマブ併用療法 94.0% リツキシマブ併用療法 92.1%
		ORR (治療完了時) BV + AVD 療法 86% ABVD 療法 73%		ORR (治療完了時) BV + CHP 療法 68% CHOP 療法 56%	ORR オビヌツズマブ併用療法 88.5% リツキシマブ併用療法 86.9%
	主な有害事象 (群間比較)	肺毒性 BV + AVD 療法 2% ABVD 療法 7% 好中球減少関連感染症 BV + AVD 療法 19% ABVD 療法 8% 末梢神経障害 BV + AVD 療法 67% ABVD 療法 43%		末梢神経障害 BV + CHP 療法 52% CHOP 療法 55% 発熱性好中球減少症 BV + CHP 療法 18% CHOP 療法 15%	好中球減少症 オビヌツズマブ併用療法 37.1% リツキシマブ併用療法 34.0%

BV + AVD: プレンツキシマブ・ベドチン+ドキソルビシン+ビンブラスチン+ダカルバジン, ABVD: ドキソルビシン+プレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン, BV + CHP: プレンツキシマブ・ベドチン+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾロン, CHOP: シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン, CVP: シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン, mPFS: 無増悪生存割合中央値, PFS: 無増悪生存割合, OS: 全生存割合, ORR: 奏効率

節性リンパ球優位型 HL に分類され, それぞれ標準治療が異なる。本稿では, cHL を主な対象とした臨床試験を紹介する。

進行期 cHL は, ABVD 療法が標準治療として推奨されてきたが, プレオマイシンによる肺毒性や奏効後の再発・再燃など課題も多く, さらなる改善が望まれてきた。

BV は抗 CD30 モノクローナル抗体に微小管障害薬が結合した抗腫瘍薬であり, 本邦でもすでに再発・難治性の CD30 陽性 HL, および自家移植後再発の高リスク例に対して承認されている。2013 年に, 未治療の進行期 CD30 陽性の cHL を対象に, ABVD 療法あるいはプレオマイシンを除いた AVD 療法に BV を併用した治療の安全性と有効性を評価した第 I 相試験が

報告された²⁾。この結果, BV + AVD 療法群の忍容性が示された。一方, BV + ABVD 療法群では肺毒性が 44% と, ABVD 療法単独よりも明らかに高頻度に認められ, BV とプレオマイシンの併用は避けるべきと結論づけられた。また治療効果としては, BV + AVD 療法群の 26 例において, 5 年治療成功生存割合 (FFS) は 92%, 5 年全生存割合 (OS) は 100% であり, 高い有効性を示した³⁾。

2. 方法

上記の背景をもとに, 未治療の進行期 cHL に対して, BV + AVD 療法 vs. ABVD 療法を比較したランダム化第Ⅲ相試験 (ECHELON-1 試験) が実施された (表 1)⁴⁾。対象は 18 歳以上, かつ ECOG PS 0~2 の未治療の進行期 cHL 患者で, BV + AVD 療法群または ABVD

療法群に1:1でランダムに割り付けられた。主要評価項目は、独立評価機関によって判定されたmPFS(無増悪生存割合中央値)と設定され、病勢の進行、いかなる理由による死亡、あるいはプロトコル治療終了後に完全寛解が得られず(PETスコア3~5と定義)、全身化学療法または局所放射線療法を受けた場合が、mPFSのイベントと定義された。

3. 結果

観察期間中央値24.9カ月で、2年mPFSはBV + AVD療法群82.1%、対照であるABVD療法群77.2%で、統計学的有意にBV + AVD療法群が優れていた(ハザード比[HR]:0.77, 95%信頼区間[CI]:0.60~0.98, $p = 0.04$)。また、2年OSはBV + AVD療法群96.6%、ABVD療法群94.9%で、有意差はなかった(HR:0.73, 95%CI:0.44~1.18, $p = 0.20$)。60歳以上の高齢者のサブグループ解析では、mPFSには統計学的有意差は認めなかった。なお肺毒性については、BV + AVD療法群で2% (重症例は1%)、ABVD療法群で7% (重症例は3%)に認められた。

一方、好中球減少関連感染症については、BV + AVD療法群19%、ABVD療法群8%に認め、特に高齢者ではBV + AVD療法群37%、ABVD療法群17%と、BV + AVD療法群で高頻度に認められた。いずれも1コース目の発症頻度が最多であった。75%の症例登録が完了した時点でプロトコルが改訂され、BV + AVD療法においては、治療開始5日目までに顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)による一次予防が必須とされた。G-CSFによる一次予防を受けた群では、受けなかった群に比べて発熱性好中球減少症の発生率が低かった(11% vs. 21%)。その他、末梢神経障害がBV + AVD療法群67%、ABVD療法群43%に生じたが、それぞれ79%、82%で軽快または完全消失し、可逆性であった。BV + AVD療法を行う際には、(特に高齢者においては)好中球減少関連有害事象や、末梢神経障害によるADL (activities of daily living)低下に留意する必要があると考えられた。

約3年の追跡調査結果では、3年無増悪生存割合(PFS)はBV + AVD療法群83.1%、ABVD療法群76.0% (HR:0.804, 95%CI:0.55~0.90, $p = 0.005$)と、有意にBV + AVD療法群の効果が示された⁵⁾。また末梢神経障害については、3年間で完全消失または軽快した例がBV + AVD療法群78%、ABVD療法群83%であった。

4. コメント

BV + AVD療法は、ABVD療法よりも骨髄毒性と

神経毒性が高いが、肺毒性は少なく、進行期cHLの初回治療として治療選択肢のひとつと考えられた。特にブレオマイシン肺毒性リスクのある場合には、BV + AVD療法は有望な治療レジメンと考えられる。ただしmPFSのイベントとして、プロトコル治療終了後に完全寛解が得られず(PETスコア3~5)、全身化学療法または局所放射線療法を受けた場合が含まれており、本試験は二重盲検でないためバイアスが入りやすく、その結果の解釈には留意する必要がある。実際にFDG (フルオロデオキシグルコース)の明らかな異常集積であるPETスコア5を示し、追加の抗腫瘍療法が実施されたのはBV + AVD療法群では46人中4人(8.7%)、ABVD療法群では45人中10人(22.2%)と両群間で異なっていたことが報告されている⁴⁾。また、3年の追跡調査においてPFSの結果が報告されているが、当初の主要評価項目であるmPFSで判定されたイベントを、どのように扱ったのかは明記されていない⁵⁾。

また、BV + AVD療法を実施する際にはG-CSFの一次予防が必須とされているが、その投与方法に関するエビデンスは限られており、特に1コース目の骨髄抑制による感染症対策には十分留意する必要がある。またBVを併用することにより、キードラッグであるAVD療法の治療強度(dose-intensity)の低下や、末梢神経障害によるADL低下の懸念および生存へのインパクトなどを含め、長期フォローアップデータの報告が期待される。

II. 未治療CD30陽性末梢性T細胞リンパ腫：ECHELON-2試験

1. 背景

末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)は、非特定型(PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、ALK陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、ALK陰性ALCLなどに分類される。ALK陽性ALCLは比較的高率に治癒を望める組織型であるが、その他の組織型は予後不良である⁶⁾。これまで標準治療としてCHOP療法が広く行われてきたが、その治療効果は十分とは言えず、新規治療の導入が望まれてきた。

PTCLでは、組織型により割合は異なるが、多くの例でCD30陽性である。2014年に、CD30陽性PTCL患者を対象に、CHOP療法あるいは微小管阻害薬であるビンクリスチンを除いたCHP療法にBVを併用した治療の有効性と安全性を評価した第I相試験の結果が報告された^{7,8)}。本試験によると、観察期間中央値

59.6 カ月において、BV + CHP 療法の完全寛解割合は 92% で、PFS、OS は中央値に達せず、推定 5 年 PFS、推定 5 年 OS はそれぞれ 52%、80% であった。

2. 方法

上記の背景をもとに、未治療 CD30 陽性 PTCL に対し、第Ⅲ相二重盲検ランダム化比較試験 (ECHELON-2) が施行された (表 1)⁹⁾。対象は 18 歳以上の未治療 CD30 陽性 PTCL 患者で、BV + CHP 群または CHOP 群に 1:1 でランダムに割り付けられた。腫瘍評価項目は、独立評価機関によって判定された PFS と設定され、病勢の進行、いかなる理由による死亡あるいは残存病変に対して、次の抗がん化学療法を実施した場合を PFS イベントと定義した。

3. 結果

観察期間中央値 36.2 カ月における BV + CHP 療法群の PFS は 48.2 カ月、対照である CHOP 療法群の PFS は 20.8 カ月で、統計学的有意に BV + CHP 療法群が優れていた (HR: 0.71, 95%CI: 0.54~0.93, $p = 0.011$)。3 年 PFS も BV + CHP 療法群 57.1%、CHOP 療法群 44.4% と、BV + CHP 療法群で優れていた。病型別の解析では ALK 陽性 ALCL の HR がもっとも小さく、AITL では HR が 1 を超えていた。OS の比較では、観察期間中央値 42.1 カ月で両群とも OS 中央値未到達であったが、BV + CHP 療法群では CHOP 療法群と比較し、有意に OS 延長を得られた (HR: 0.66, 95%CI: 0.46~0.95, $p = 0.024$)。主な有害事象としては、末梢神経障害は BV + CHP 療法群 52%、CHOP 療法群 55% に発生した。いずれも大多数 (64% vs. 77%) で軽症、かつそれぞれ 50%、64% で可逆性であった。また、好中球減少症は両群それぞれ 38%、重篤な発熱性好中球減少症は BV + CHP 療法群 18%、CHOP 療法群 15% に認め、両群同等であった。

4. コメント

CD30 陽性 PTCL の初回治療として、BV + CHP 療法は CHOP 療法と比較し、PFS だけでなく、OS においても有意に延長を認め、有効性の高い治療レジメンと考えられた。上述した ECHELON-1 と異なり、この ECHELON-2 においては、BV (実薬) とプラセボ (偽薬) の二重盲検であるため、有効性の評価においてバイアスがより入りにくい設定であり、そのデータの信頼性は高い。

また毒性のプロファイルにおいても、当初懸念された末梢神経障害や感染症のリスクについても BV + CHP 群での増加は認められておらず、安全性も担保されたものと考えられた。

また本研究は、登録患者の約 70% が ALCL であり、ALK 陽性・陰性を問わず、ALCL における新たな標準治療レジメンとして BV + CHP 療法が確立されたと考えられる。一方、サブグループ解析において、AITL に対する BV + CHP の有用性は示されておらず、現時点で非 ALCL における治療効果は確定的ではない。

Ⅲ. 未治療進行期濾胞性リンパ腫：GALLIUM 試験

1. 背景

濾胞性リンパ腫 (FL) は、非ホジキンリンパ腫全体の 10~20% を占める代表的なインドレント (低悪性度) B 細胞リンパ腫で、病理組織学的に Grade 1, 2, 3a, 3b に分類される。進行期 FL の Grade 1~3a では、低腫瘍量であれば無治療経過観察 (watchful waiting) を行い、GELF 基準による高腫瘍量の指標を満たせば化学療法を開始する¹⁰⁾。一方、FL の Grade 3b はアグレッシブ (中・高悪性度) リンパ腫として治療される。進行期高腫瘍量の FL の標準治療には、これまで抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ併用化学療法 (R-CHOP, RB,あるいは R-CVP) が推奨されてきた。また進行期高腫瘍量の FL を対象とし、初回治療 (R-CHOP あるいは R-CVP) で効果が得られた場合、リツキシマブ単剤による維持療法を 2 年間継続する群と、維持療法なし (対照) 群をランダム化比較した PRIMA 試験が施行され、9 年フォローアップの報告では、mPFS は維持療法群 10.5 年で、対照群 4.1 年に比べ有意な延長を得たが、OS に差はなかった^{11,12)}。

またオビヌツズマブは、糖鎖改変型タイプ II 抗 CD20 モノクローナル抗体で、リツキシマブよりも補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性は低いが、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性と貪食作用が高く、B 細胞の抗腫瘍効果に優れているとされる。これまでリツキシマブ抵抗性のインドレントリンパ腫に対して、オビヌツズマブ + ベンダムスチン併用療法とベンダムスチン単独療法を比較した第Ⅲ相試験 (GADOLIN 試験) が行われ、オビヌツズマブ併用ベンダムスチン療法群の PFS および OS が有意に延長されたことが示された (mPFS 未到達 vs. 14.9 カ月)^{13, 14)}。

2. 方法

上記の背景をもとに、未治療進行期高腫瘍量の FL を対象とし、オビヌツズマブ併用化学療法 + オビヌツズマブ維持療法 (2 年間) vs. リツキシマブ併用化学療法 + リツキシマブ維持療法 (2 年間) を比較した非盲検ランダム化第Ⅲ相試験 (GULLIUM 試験) が実施された

(表1)^{15, 16)}。対象は18歳以上、かつ ECOG PS 0~2で、病理組織学的に Grade 1~3a と診断され、GELF 基準により高腫瘍量と判断された未治療進行期(Stage III, IV, 最大7 cm 以上の病変をもつ Stage II)の FL 患者で、オビヌツズマブ併用療法群(以下、オビヌツズマブ群と略す)またはリツキシマブ併用療法群(以下、リツキシマブ群と略す)に1:1にランダムに割り付けられた。併用化学療法は両群ともベンダムスチン、CHOP あるいは CVP とし、施設ごとに併用化学療法が事前に規定され、同一レジメンで治療された。部分奏効以上の効果が得られた症例に、オビヌツズマブあるいはリツキシマブ単独の維持療法を2年間継続した。主要評価項目はPFSと設定され、病勢の進行、再発、いかなる理由による死亡がPFSのイベントと定義された。

3. 結果

観察期間中央値34.5カ月における3年後の推定PFSは、オビヌツズマブ群80.0%、リツキシマブ群73.3%で、統計学的有意にオビヌツズマブ群が優れていた(HR: 0.66, 95%CI: 0.51~0.85, $p = 0.001$)。3年OSはオビヌツズマブ群94.0%、リツキシマブ群92.1% (HR: 0.75, 95%CI: 0.49~1.17, $p = 0.21$)で、有意差はなかった。また、全奏効割合はそれぞれ88.5%、86.9%であった。有害事象は軽症を含めると輸注時間関連反応が最多で、オビヌツズマブ群59.0%、リツキシマブ群48.9%であった。なお重篤な有害事象をオビヌツズマブ群で多く認め(74.6% vs. 67.8%)、併用化学療法時には好中球減少が最多であった(37.1% vs. 34.0%)。併用化学療法に比べ維持療法中の有害事象は少なかったが、重篤な肺炎(2.4% vs. 3.0%)を生じた。両群ともに、ベンダムスチン併用例では、重篤な感染症や二次発がんの発生が多い傾向を認めた。

4. コメント

進行期FLの初回治療として、オビヌツズマブ併用化学療法はリツキシマブ併用化学療法と比較し、統計学的有意にPFSの延長を認め、新たな治療選択肢のひとつと考えられた。重篤な有害事象はオビヌツズマブ群で多く、特に維持療法中の感染症関連死亡が多い可能性が報告された。最近、高齢者におけるベンダムスチン治療後の感染症リスク、特にニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎の発症に注意すべきとの報告¹⁷⁾があり、ベンダムスチンによるCD4リンパ球抑制作用が関連していることが示唆される。また本試験は、併用した化学療法レジメン間の比較を目的としたものではないため、化学療法サブグループ間で

背景因子が異なるなど、交絡因子による影響がある可能性があり(具体的にはベンダムスチン併用例に高齢者の比率が高い傾向があるなど)、感染症発症リスクを含む今後の追加解析が期待される。

おわりに

未治療悪性リンパ腫の新しい治療選択肢を検証した、大規模ランダム化比較試験に焦点を当て、その臨床試験デザインおよび結果を概説した。今後、分子標的治療薬を含む新しい治療レジメンの開発が期待されているが、関連する有害事象も変化してきていることに留意する必要がある。より安全で有効性の高い標準治療の確立には、新規分子標的治療薬の“育薬”が重要であり、実診療で得られたクリニカルクエスチョンをベースとし、よくデザインされた臨床試験の実施が求められている。

利益相反

筆者は、中外製薬株式会社より、講演料および奨学寄附金を受けている。

文献

- 1) Swerdlow SH, et al : The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; **127** : 2375-2390.
- 2) Younes A, et al : Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013 ; **14** : 1348-1356.
- 3) Connors JM, et al : Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017 ; **130** : 1375-1377.
- 4) Connors JM, et al : Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018 ; **378** : 331-344.
- 5) Straus DJ, et al : Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood* 2020 ; **135** : 735-742.
- 6) Au WY, et al : Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. *Ann Oncol* 2005 ; **16** : 206-214.
- 7) Fanale MA, et al : Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30⁺ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol* 2014 ; **32** : 3137-3143.
- 8) Fanale MA, et al : Five-year outcomes for frontline brentuximab vedotin with CHP for CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2018 ; **131** : 2120-2124.
- 9) Horwitz S, et al : Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2):

- a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; **393** : 229-240.
- 10) Solal-Celigny P, et al : Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** : 2332-2338.
- 11) Salles G, 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* 2011 ; **377** : 42-51.
- 12) Bachy E, 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** : 2815-2824.
- 13) Sehn LH, 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** : 1081-1093.
- 14) Cheson BD, 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** : 2259-2266.
- 15) Marcus R, et al : Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 1331-1344.
- 16) Hiddemann W, 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** : 2395-2404.
- 17) Fung M, et al : Increased risk of infectious complications in older patients with indolent non-Hodgkin lymphoma exposed to bendamustine. *Clin Infect Dis* 2019 ; **68** : 247-255.