

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA**

AUTORA: TAYSE YONE BARBETA

ORIENTADORA: TAHIANE DE BRUM SOARES

**AVALIAÇÃO DE DESFECHOS DO USO DE RITUXIMABE DE
MANUTENÇÃO APÓS TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA EM PACIENTES COM
LINFOMA FOLICULAR EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO BRASIL**

PORTO ALEGRE, 2022.

TAYSE YONE BARBETA

**AVALIAÇÃO DE DESFECHOS DO USO DE RITUXIMABE DE MANUTENÇÃO
APÓS TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA EM PACIENTES COM LINFOMA
FOLICULAR EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica, apresentado como requisito para obtenção de grau de especialista em Hematologia e Hemoterapia, pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Dra Tahiane de Brum Soares

CIP - Catalogação na Publicação

Barbeta, Tayse Yone
Avaliação de desfechos do uso de Rituximabe de
manutenção após terapia de primeira linha em pacientes
com Linfoma Folicular em hospital terciário no Brasil
/ Tayse Yone Barbeta. -- 2022.
20 f.
Orientador: Tahiane de Brum Soares.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em
Hematologia e Hemoterapia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Linfoma Folicular. I. de Brum Soares, Tahiane,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica
da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a)
autor(a).

SUMÁRIO

	RESUMO	5
1.	INTRODUÇÃO.....	5
2.	OBJETIVO.....	6
3.	METODOLOGIA.....	7
4.	RESULTADOS	7
5.	DISCUSSÃO.....	10
6.	CONCLUSÃO.....	14
	REFERÊNCIAS	16

RESUMO

O linfoma folicular (LF) é o segundo subtipo mais comum de Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e o mais comum dos linfomas indolentes. Acomete pessoas com idade mais avançada e se apresenta como linfadenopatia assintomática, sem acometimento sistêmico na maioria dos casos. Costuma ter prognóstico excelente, principalmente em casos de doença em estágio inicial, porém a maioria ao diagnóstico apresenta-se como doença avançada e é considerada incurável. O tratamento desse grupo se assemelha ao tratamento de qualquer doença crônica, baseando-se em controle de sintomas relacionados à doença, redução das taxas de progressão e melhora na qualidade de vida. Estratégias como a terapia de manutenção com droga de baixa toxicidade como o Rituximabe vem sendo estudadas a fim de alcançar esses objetivos.

O presente estudo, observacional retrospectivo, teve como objetivos principais avaliar a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) de pacientes com diagnóstico de Linfoma Folicular que receberam terapia de manutenção com Rituximabe por 24 meses, após terapia de primeira linha no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. Pode-se observar, levando em consideração as limitações da metodologia do estudo e o pequeno tamanho da amostra, dados semelhantes aos encontrados na literatura atual tais como perfil de pacientes acometidos com idade mais avançada, boas taxas de resposta à terapia de primeira linha, taxa de transformação histológica variável e baixas taxas de óbito. A SLP em 24 meses foi estimada em 90%, e a mediana da SLP foi de 60 meses, com IC 95% (23,53-96,46). Já a SG foi estimada em 95% em 5 anos.

Palavras-chave: Linfoma Folicular, Rituximabe, Manutenção

1. INTRODUÇÃO

O linfoma folicular (LF) é o segundo subtipo mais comum de Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e o mais comum dos linfomas indolentes [1-5]. A incidência aumenta com a idade e a doença se apresenta com mais frequência em idosos, sendo a mediana de idade ao diagnóstico de 65 anos [6]. Tem caráter indolente e progressivo, é considerado incurável e está relacionado a boas taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) e baixas taxas de óbito relacionadas à doença [7].

Origina-se de células B malignas no centro germinativo dos folículos linfonodais e caracteriza-se pela presença de uma combinação de células: centroblastos e centrócito [5]. A fisiopatologia não é bem compreendida, mas parece envolver eventos genéticos, alterações relacionadas ao microambiente e sinalização celular [8,9].

Costuma se apresentar com linfadenopatia indolor, que pode ter anos de evolução [1]. Os sintomas B (febre, sudorese noturna e perda ponderal) não são comuns, estando presentes em menos de 20% dos casos. O envolvimento da medula óssea normalmente está presente em 70% dos casos na avaliação inicial, entretanto o acometimento de outros órgãos não é frequente [10].

O diagnóstico é feito basicamente através da análise histopatológica e imuno-histoquímica de material proveniente de biópsia excisional de linfonodo. A avaliação histopatológica analisa e quantifica as células neoplásicas: centroblastos e centrócitos. A agressividade e comportamento do tumor estão diretamente relacionados à quantidade de centroblastos no material analisado e essa quantificação é graduada através do grau histológico segundo a OMS, podendo ser baixo grau (I, II e IIIa) ou alto grau (IIIb) [5]

O estadiamento é realizado pelo sistema de Estadiamento Lugano, classificando a doença como doença inicial (estágios I e II) e doença avançada (estágios III e IV) e a classificação de risco através de critérios do escore prognóstico FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) que inclui critérios como dosagem de beta-2-microglobulina, envolvimento da medula óssea, idade, hemoglobina e maior diâmetro do maior linfonodo acometido [11]. Estudos observacionais e ensaios independentes indicam que pacientes com LF que apresentam progressão da doença dentro de 24 meses após terapia de primeira linha têm piores desfechos. Esse marcador, conhecido como POD24, foi validado recentemente como preditor de baixa sobrevida global e de mortalidade precoce [12].

Faz parte da história natural da doença a progressão para um linfoma de alto

grau, como o linfoma difuso de grandes células B, chamada de Transformação Histológica (TH). A taxa de TH é muito variável, ocorrendo de 10 a 70% dos pacientes, com risco de 2% ao ano. Alguns fatores de risco envolvidos na TH incluem doença avançada, doença extranodal, presença de sintomas B, hipercalcemia, ausência de resposta à terapia inicial e FLIPI alto risco [13-14]. A TH permanece a principal causa de morte, com taxas de 10% em 10 anos [15].

O tratamento varia de acordo com o estadiamento, grau histológico e presença ou não de sintomas relacionados à doença. Doença inicial, principalmente estágio I, se beneficia de radioterapia de local acometido [16]. Já a doença avançada não requer tratamento imediato se assintomática [17] e pode beneficiar-se de observação em primeiro momento, principalmente em pacientes acima de 70 anos, visto que não houve diferença na sobrevida global entre os pacientes que realizaram quimioterapia e os que receberam conduta expectante [18]. Pacientes sintomáticos com indicação de tratamento se beneficiam de quimioterapia, que incluem agentes como bendamustina, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) ou CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) associado a anticorpos monoclonais anti CD20, Rituximabe ou Obinutuzumabe. Pacientes com doença avançada não são curados com terapias convencionais, o objetivo é o controle dos sintomas e redução da taxa de progressão. [19-23]

Alguns pacientes beneficiam-se de Rituximabe de manutenção. O estudo PRIMA, é um ensaio clínico randomizado de fase III que avaliou pacientes receberam terapia de manutenção com Rituximabe após terapia de primeira linha, e demonstrou que a manutenção com Rituximabe na dose de 375mg/m² a cada 8 semanas por 24 meses apresentou benefício para pacientes que respondem à imunoquimioterapia inicialmente, independente de sexo idade, esquema de tratamento utilizado e escore prognóstico FLIPI, com melhora nas taxas de SLP e redução no tempo até próximo tratamento, porém sem benefício na sobrevida global. [24]

2. OBJETIVO

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a sobrevida livre de progressão e global dos pacientes com LF que receberam terapia de manutenção com Rituximabe após terapia de primeira linha. Os objetivos secundários foram analisar idade ao diagnóstico, características da doença como grau histológico, estadiamento inicial,

escores prognósticos, tratamento realizado e taxas de resposta, taxa de transformação histológica e o tempo em que ocorreu, tempo até progressão da doença ou recaída e taxas de mortalidade.

3. METODOLOGIA

Este estudo de coorte retrospectivo, analisou um grupo de pacientes com LF que receberam Rituximabe de manutenção, após terapia de primeira linha, verificando as taxas de SLP e SG, bem como características do paciente, da doença e do tratamento.

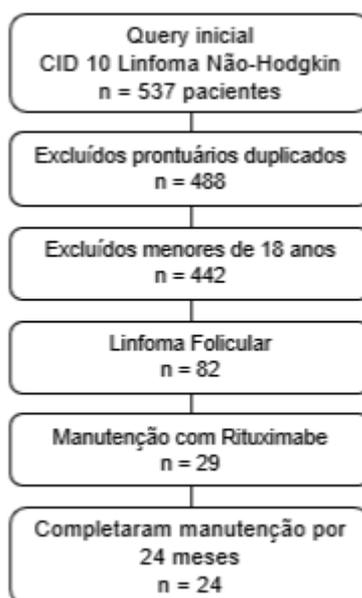
O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Plataforma Brasil. Após, solicitou-se query para o CGTI (Coordenadoria de Gestão de Tecnologia da Informação) de todos os pacientes que apresentaram CID-10 relacionados a Linfoma Não-Hodgkin(C.83), do período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018. Do total de pacientes, foram selecionados os pacientes com o diagnóstico de Linfoma Folicular que receberam Rituximabe de manutenção após terapia de primeira linha, tendo completado o esquema proposto de 24 meses e com idade acima de 18 anos.

Foi realizada análise e os dados foram apresentados como média, desvio padrão, mediana e percentis. A análise de sobrevida livre de progressão foi avaliada por meio de curva de Kaplan Meier e considerado valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

De um total de 537 pacientes com CID-10 relacionado a Linfoma Não-Hodgkin (C 83) no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2018, foram analisados 24 pacientes que apresentavam os critérios para inclusão no estudo, conforme o fluxograma 1.

Figura 1. Representação esquemática da seleção retrospectiva dos pacientes incluídos no estudo.



A mediana de idade ao diagnóstico foi de 55 anos, sendo a idade mínima de 35 anos e a máxima de 87 anos. Com relação às características da doença, aproximadamente 83,3% dos pacientes apresentaram doença avançada ao diagnóstico. Cerca de 37,5% do total de casos apresentavam sintomas B ao diagnóstico. O escore prognóstico FLIPI foi possível de ser avaliado apenas em quatorze pacientes e a maioria apresentava doença de alto risco, totalizando 64,2%. Os demais pacientes não apresentavam essa informação em prontuário. Já quanto à histologia, 63,6% apresentavam grau histológico 2. Os dados estão descritos na **tabela 1**.

Quando indicado tratamento, as terapias de primeira linha variaram basicamente entre os protocolos de quimioterapia CHOP e CVP associado ou não à Rituximabe. O esquema mais frequentemente utilizado foi R-CHOP (33,3%), seguido de R-CVP (29,1%). Alguns pacientes não receberam Rituximabe em associação à quimioterapia, sendo que 16,6% receberam CVP e 12,5% receberam CHOP. Uma minoria dos casos, 4,1%, recebeu esquema FC (fludarabina e ciclofosfamida) e também 4,1%, um paciente, recebeu esquema adaptado R-CP (Rituximabe, ciclofosfamida e prednisona) com radioterapia de local acometido posteriormente. Este paciente foi o único que realizou radioterapia nos casos analisados.

Dos pacientes que seguiram o tratamento proposto inicialmente e realizaram

Rituximabe de manutenção, 29 pacientes, em 17,24% a terapia foi suspensa antes do tempo previsto, devido a progressão de doença, hipogamaglobulinemia ou infecções de repetição. Esses pacientes foram excluídos das análises.

Após a terapia de primeira linha, a maioria dos pacientes, 79,1%, apresentou resposta completa, 16,6% apresentaram resposta parcial e 4,1% doença estável. Correlacionando as taxas de resposta e o esquema utilizado, a taxa resposta completa foi superior no grupo que recebeu R-CHOP (31,5%), seguido de R-CVP (26,3%), CVP (21%) e CHOP (10,5%).

A taxa de progressão de doença foi 58,3%, com mediana de tempo para progressão de 24 meses, variando de 1 a 8 anos. A taxa de transformação histológica foi de 16,6% e o tempo do uso de Rituximabe de manutenção até a transformação histológica variou entre 12 e 24 meses, com mediana de 12 meses. Dos pacientes que apresentaram TH, apenas 25% não haviam respondido à terapia de primeira linha, 50% apresentavam sintomas B e 75% apresentavam FLIPI de médio e alto risco ao diagnóstico.

A taxa de mortalidade foi de 8,3% e o motivo do óbito variou entre complicações relacionadas à quimioterapia (infecção, choque séptico) e progressão da doença com transformação histológica. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 84,5 meses (IC 95% 25-193). A mediana de tempo do diagnóstico até o óbito foi de 8 anos. A A SLP em 24 meses foi estimada em 90%, e a mediana da SLP foi de 60 meses, com IC 95% (23,53 - 96,46). A SG foi estimada em 95% em 5 anos, conforme demonstrado nos **gráficos 1 e 2**.

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo.

Característica	N = 24
Mediana de idade (anos)	55 (35-87)
Doença Avançada (Estadiamento Ann Arbor III e IV)	83,35% (20)
Sintomas B presentes ao diagnóstico	37,5% (9)
Esquema de primeira linha	
R-CHOP	33,3% (8)
R-CVP	29,1% (7)
CHOP	12,5% (3)
CVP	16,6% (4)
Outros *	8,2% (2)
Característica	N = 14
Escore prognóstico FLIPI	
Alto risco	64,20% (9)
Intermediário	14,2% (3)
Baixo risco	21,4% (2)
Característica	N = 22
Grau histológico	
1	36,6%
2	63,3%
3	0

Alguns casos analisados não continham todas as informações em prontuário, sendo as características divididas então pelo N total de casos com a informação

Abreviações: R: rituximabe; CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona; CVP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index.

* FC (fludarabina e ciclofosfamida) e esquema adaptado R-CP (ciclofosfamida e prednisona) + radioterapia

5. DISCUSSÃO

O linfoma folicular é uma doença que costuma acometer pessoas com idade mais avançada. No presente estudo a mediana de idade ao diagnóstico foi de 55 anos. Na literatura, a mediana de idade foi 65 anos aproximadamente, sendo então nossa população do estudo mais um pouco mais jovem [6]. A maioria dos pacientes (83,3%) apresenta doença avançada ao diagnóstico, corroborando com os

dados de estudos maiores, como o estudo PRIMA, em que 90,9% dos pacientes no grupo que recebeu manutenção apresentavam doença avançada, e um estudo multicêntrico realizado por um grupo alemão, com cerca de 78,4% [24]. Dados do estudo atual demonstraram cerca de 16,6% de casos tinham doença em estágio inicial e receberam terapia de manutenção. A terapia instituída era baseada na decisão da equipe assistente, embora saiba-se que a manutenção não foi estudada nesse grupo de pacientes. Também no presente estudo, a minoria (37,5%) apresentava sintomas B ao diagnóstico, dados semelhantes à literatura, em torno de 31,7% conforme estudo PRIMA [24].

Com relação ao escore prognóstico, a maioria dos casos (64,2%) apresentaram doença de alto risco, enquanto na literatura a prevalência de grupos de médio e alto risco também configura a maioria (78,6%).

Quanto à terapia inicial, o tratamento mais utilizado foi R-CHOP (33,3%). O segundo esquema mais frequente foi R-CVP (29,1%). Nos principais estudos, existe claramente uma preferência por R-CHOP. A grande maioria (75,5%) utilizou este esquema no estudo PRIMA, e a minoria (21,6%) utilizou R-CVP. No presente estudo houve pouca diferença entre a frequência do uso de R-CHOP e R-CVP, talvez explicado pelo pequeno tamanho da amostra. Quando não associado a Rituximabe, os mais frequentes foram CVP (16,6%) e CHOP (12,5%). Outro esquema muito utilizado, principalmente em países desenvolvidos, é Bendamustina associado a Rituximabe (RB), que segundo alguns autores, é superior a R-CHOP. Em nosso meio, a Bendamustina ainda é de difícil acesso, fato que talvez justifique a preferência por R-CHOP [24]. Esquemas como FC e outros esquemas alternativos foram a minoria dos casos, assim como dados da literatura, em que por exemplo FC é um dos esquemas menos utilizados, cerca de 2,7%. Vale ressaltar que o Rituximabe foi liberado pelo Sistema Único de Saúde para tratamento do linfoma folicular em primeira linha a partir de 2013, então possivelmente pacientes com diagnóstico entre 2010 e 2013 não utilizaram a medicação. Não é liberado para esquema de manutenção, dificultando o acesso à medicação.

Quanto à taxa de resposta à terapia inicial, a maioria (79,1%) no presente estudo apresentou resposta completa. Uma minoria (20,68%) apresentou resposta parcial. Ao correlacionar as taxas de resposta ao esquema de quimioterapia de primeira linha, estas parecem ser superiores, com maiores taxas de resposta completa nos grupos que receberam R-CHOP (31,5%), seguido de R-CVP (26,3%), mostrando

que CVP (21%) e CHOP (10,5%) são inferiores correlacionados aos dados de literatura, dados semelhantes aos encontrados no presente estudo.

Após terapia de primeira linha e uso de Rituximabe de manutenção, a taxa de progressão de doença foi 58,3%, com mediana de tempo para progressão de 24 meses, variando de 1 a 8 anos, no presente estudo. A progressão em 24 meses, POD24, está relacionado à redução da sobrevida global e de mortalidade precoce. [12]

No presente estudo, a SLP estimada em 24 meses foi de 90% e em 36 meses foi de 65%, com queda expressiva após 100 meses e a SG estimada em 95% em 5 anos, dados semelhantes aos encontrados na literatura, constatando que a terapia de manutenção demonstrou melhores taxas de SLP em 36 meses (75%), em comparação com o grupo de observação (58%), porém sem diferença na SG, estimada em 80% em 10 anos no estudo PRIMA [24]. Já no estudo multicêntrico alemão, a SLP foi de 88,3% em 24 meses, um pouco melhor que nos demais ensaios clínicos [25].

Entretanto, sabe-se que na literatura, o uso de Rituximabe de manutenção também foi associado a maiores taxas de eventos adversos graves e maiores taxas de infecções quando comparado ao grupo de observação [24-25]. No presente estudo, cerca de 17,24% não concluíram a terapia de manutenção, sendo que destes, 60% interromperam uso por eventos adversos como infecções de repetição, ou hipogamaglobulinemia e pancitopenia. No estudo PRIMA, os óbitos por infecção relacionada à imunoterapia foram duas vezes maiores que no grupo de observação.

Com relação a TH, sabe-se que a taxa pode variar de 10 a 70% e que alguns fatores de risco, estão relacionados a maior risco de TH [13]. No presente estudo, a taxa de TH foi de 16,6% em uma mediana de tempo de acompanhamento de 84,5 meses (IC 95% 25-193), e foi muito semelhante aos dados encontrados nos principais estudos sobre o assunto. No estudo PRIMA a taxa de TH foi de 21% sendo que a mediana de acompanhamento foi de 6 anos, e em outros estudos observacionais de menor proporção com acompanhamento médio de 5 anos, a taxa de TH foi de 11%. [24]

Dados encontrados são semelhantes aos dados dos demais estudos em que a maioria dos pacientes com TH apresentavam doença avançada e escore prognóstico de médio e alto risco. Um dado do atual estudo que diferiu da literatura foi a resposta à terapia inicial, visto que a maioria dos pacientes que apresentaram TH haviam

apresentado resposta inicial. A mediana de tempo para ocorrência de TH no presente estudo foi de 12 meses, tempo superior aos dados da literatura, de 9,7 meses. Estes dados podem ser explicados pelo tamanho pequeno da amostra e por que os pacientes apresentaram boa resposta a terapia inicial.

A taxa de mortalidade encontrada no presente estudo foi baixa, 8,3%, inferior aos dados na literatura, que é de aproximadamente 17% [24-25]. Essa diferença talvez se explique pelo pequeno tamanho da amostra e o pouco tempo de acompanhamento. Houve proporções semelhantes com relação ao motivo óbito no estudo atual, que variou entre complicações infecciosas e progressão da doença com transformação histológica, mas sabe-se que atualmente a progressão de doença costuma ser o principal motivo de óbito [15].

6. CONCLUSÃO

O LF é um subtipo de LNH de caráter indolente que costuma ter um prognóstico excelente. A maioria dos pacientes têm o diagnóstico em fase de doença avançada, sendo assim, a terapia deve se basear na melhora dos sintomas, quando presentes, com redução das taxas de progressão a aumento de tempo até o próximo tratamento, na tentativa de melhorar assim a qualidade de vida. Em estudos, a terapia de manutenção com Rituximabe mostrou melhora na SLP, taxas de resposta e maior tempo até o próximo tratamento, mas também está relacionada a maiores taxas de infecções. Não demonstrou benefício em relação à SG e os resultados publicados são incertos quanto à redução da taxa de TH.

O presente estudo teve resultados semelhantes aos dados encontrados na literatura em questão de SLP e SG e também com relação às características clínicas, terapias utilizadas, taxas de resposta, taxa de transformação histológica e taxas de óbito. Foi possível conhecer o perfil de pacientes e resultados do tratamento escolhido pela equipe assistente e desfechos, permitindo assim agregar conhecimento e melhorar o atendimento ao paciente.

Tendo em vista o caráter de estudo observacional retrospectivo a partir de análise de dados em prontuário, dados incompletos, tamanho pequeno da amostra e o fato de não ser um estudo comparativo, deve-se avaliar com cautela os dados encontrados, recomendando seguimento de comparação de manutenção no LF.

Gráfico 1. Sobrevida livre de progressão após manutenção com Rituximabe

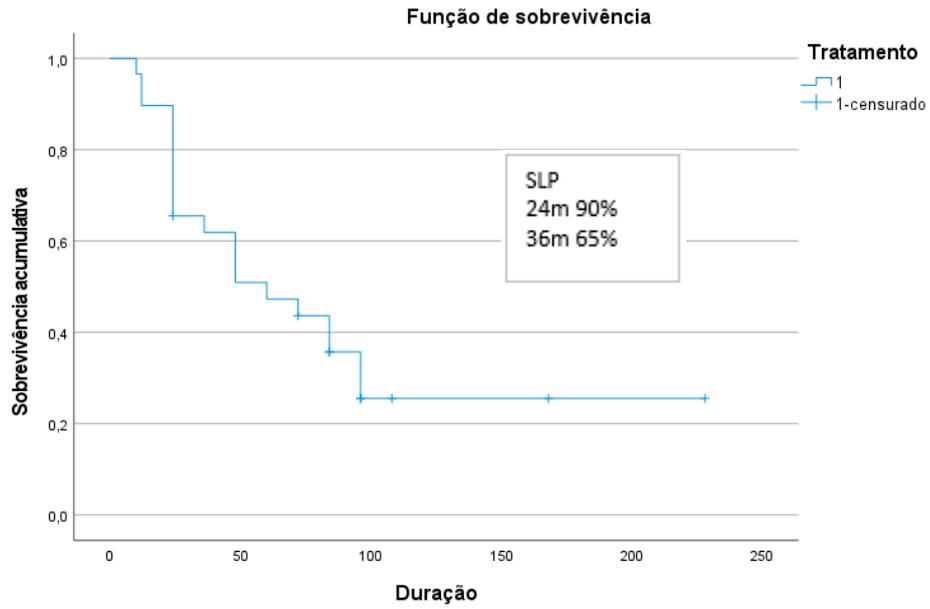
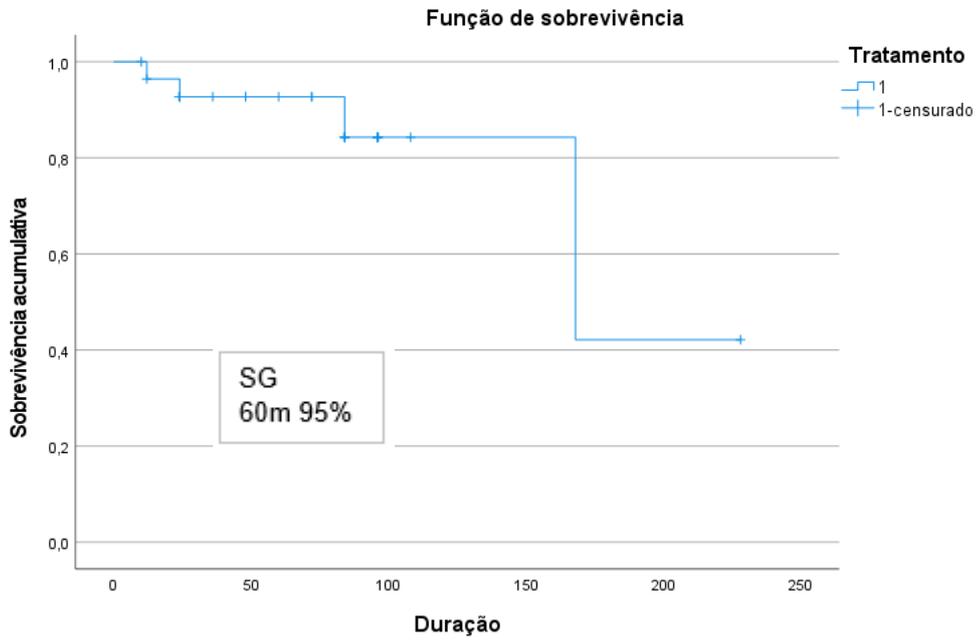


Gráfico 2. Sobrevida global após manutenção com Rituximabe



REFERÊNCIAS

- [1] Freedman, A, Jacobsen, E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2020; 95: 316– 327.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-2390.
- [3] Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16:2780-2795.
- [4] Dührsen, U, Broszeit-Luft, S, Dieing, A, et al. Rituximab maintenance therapy of follicular lymphoma in clinical practice. *Cancer Med.* 2018; 7: 2903– 2912.
- [5] WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2017.
- [6] Junlen HR, Peterson S, Kimby E, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia.* 2015;29:668-676.
- [7] Cheson BD, Gregory SA, Marcus R. Emerging treatments for indolent lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5(Suppl 8):1–9.
- [8] Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. *Blood.* 2018;131:595-604.
- [9] Ansell SM. Malignant B cells at the helm in follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:2641-2642.
- [10] Schmatz AI, 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;29:1445-1451.
- [11]. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258-1265.
- [12] Moccia, Alden Alberto et al. "Prognostic value of POD24 validation in follicular lymphoma patients initially treated with chemotherapy-free regimens in

a pooled analysis of three randomized trials of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK).” *British journal of haematology* vol. 192,6 (2021): 1031-1034. doi:10.1111/bjh.17045

[13] Freedman AS. Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;314-320.

[14] Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:2426-2433.

[15] Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol*. 2019;37:144-152.

[16] Guadagnolo BA, Li S, Neuberger D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:928-934.

[17] Ardeschna KM, 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;362:516-522.

[18] Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Grouped'Etude des LymphomesFolliculaires. *Groupe d'EtudedesLymphomesde l'Adulte*. *J ClinOncol*. 1997;15:1110-1117.

[19] Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:1986-1992.

[20] 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 StudyGroup. *Blood*. 2005;106:3725-3732.

[21] Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105:1417-1423.

[22] Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4579-4586.

[23] Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood*. 2001;97:101-106.

[24] Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. 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 Jan 1;377(9759):42-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7. Epub 2010 Dec 20. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 2;377(9772):1154. PMID: 21176949.

[25] Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade Inon-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:1103-1108.