

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Felipe Pereira Mesquita

Eficácia dos regimes de salvamento dose intensificado versus dose padrão na sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular recidivado precoce ou refratário submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas: uma revisão sistemática e meta-análise

Juiz de Fora
2023

Felipe Pereira Mesquita

Eficácia dos regimes de salvamento dose intensificado versus dose padrão na sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular recidivado precoce ou refratário submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas: uma revisão sistemática e meta-análise

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Coorientador: Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Mesquita, Felipe Pereira.

Eficácia dos regimes de salvamento dose intensificado versus dose padrão na sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular recidivado precoce ou refratário submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas : uma revisão sistemática e meta-análise / Felipe Pereira Mesquita. -- 2024. 59 p. : il.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto

Coorientadora: Kelli Borges dos Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2024.

1. Linfoma Folicular. 2. Falha Terapêutica Precoce. 3. Regimes de Resgate. 4. POD24. 5. Transplante de Medula Óssea. I. Neto, Abrahão Elias Hallack, orient. II. dos Santos, Kelli Borges, coorient. III. Título.

Felipe Pereira Mesquita

Eficácia dos regimes de salvamento dose intensificado versus dose padrão na sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular recidivado precoce ou refratário submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas: uma revisão sistemática e meta-análise

Dissertação apresentada
Programa de Pós-
Graduação em Saúde
da Universidade Federal
de Juiz de Fora como
requisito parcial à
obtenção do título de
Mestre em Saúde. Área de
concentração: Pesquisa
em Saúde Humana.

Aprovada em 12 de janeiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos - Coorientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Erich Vinicius de Paula

Universidade Estadual de Campinas

Juiz de Fora, 11/01/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Erich Vinicius de Paula, Usuário Externo**, em 12/01/2024, às 12:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Abraham Elias Hallack Neto, Professor(a)**, em 17/01/2024, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kelli Borges dos Santos, Professor(a)**, em 22/01/2024, às 18:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Natalia Maria da Silva Fernandes, Professor(a)**, em 23/01/2024, às 09:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1660340** e o código CRC **97F22710**.

Dedico este trabalho aos meus pais,
Fernando e Glória, e à minha
esposa, Ana Luiza, pelo amor e
compreensão que me motivaram à
realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus amigos e, principalmente, ao meu irmão, Gustavo, e cunhada, Cecília, pela parceria e pelos momentos descontraídos, que nos fazem encarar cada desafio de maneira mais leve.

Aos pacientes e alunos por sempre me motivarem e exigirem o melhor de mim, dando-me a oportunidade de exercer a unicidade em uma vida cotidiana.

Aos meus sogros, Marinalva e José Geraldo, e a minha cunhada, Letícia, por serem minha segunda família e meu suporte em terras distantes.

Agradeço também a oportunidade de conclusão de mais esta etapa da minha formação acadêmica aos meus orientadores, Dr. Abrahão e Dra. Kelli, que não mediram esforços para me auxiliar na mais simples das dúvidas.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”
(Guimarães Rosa, João; **O GRANDE SERTÃO: VEREDAS**, 1956, p. 293).

RESUMO

INTRODUÇÃO: Apesar dos substanciais avanços no manejo do linfoma folicular, aproximadamente 20% desses pacientes sofrem progressão da doença dentro de 2 anos após a terapia inicial de indução. Esses pacientes apresentam desfechos piores, e foi proposto que o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas possa melhorá-los. Pouco se sabe sobre o esquema ideal de quimioterapia de resgate. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia de esquemas de resgate com dose intensificada em comparação a quimioterapias com dose padrão na sobrevida livre de progressão de pacientes adultos diagnosticados com linfoma folicular recidivado precoce ou refratário primário antes de prosseguirem à quimioterapia em altas doses, seguida por transplante autólogo de medula óssea. **MÉTODOS:** O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura, seguindo a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI) para revisão de efetividade. A estratégia de busca foi estruturada a partir da pergunta PICO e adaptadas às bases de dados Medline, Embase, Scopus, Web of Science, Lilacs e Cochrane Library. A busca bibliográfica foi realizada em 19 de maio de 2023. Não foram impostas restrições quanto à data de publicação ou idioma. Foram excluídos relatos de casos, séries de casos, artigos de revisão e apresentações de congresso para garantir homogeneidade aos dados apresentados. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. A triagem inicial se deu pela leitura de título e resumo dos trabalhos identificados. A segunda etapa de seleção se deu pela leitura na íntegra dos estudos e, por fim, a inclusão foi feita após avaliação crítica dos artigos com uso de instrumento validado do JBI para estudos do tipo coorte. Estabelecemos como necessário para a inclusão e extração de dados uma pontuação de ao menos 50% em acordo com a ferramenta utilizada. A avaliação de risco de vieses foi feita utilizando-se a ferramenta da Cochrane ROBINS-I para estudos não randomizados. Todo o processo foi realizado por dois pesquisadores distintos e um terceiro pesquisador mais experiente foi acionado para resolução de possíveis discordâncias. O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número CRD42022373345. O fluxograma de seleção dos estudos foi feito em acordo com as normas do PRISMA 2020. Os

estudos selecionados foram transportados para a ferramenta Mendeley e as duplicatas foram removidas. RESULTADOS: Um total de 494 artigos foram identificados na estratégia de busca. Após remoção de 128 duplicatas, 366 estudos foram considerados para triagem de títulos e resumos. Desses, 24 trabalhos foram selecionados para leitura na íntegra. Dos 342 estudos excluídos, os principais motivos foram: desenho do estudo, população não incluía apenas pacientes com linfoma folicular, pacientes virgens de tratamento inclusos. Após contrapostos a critérios de inclusão e exclusão, 02 estudos foram selecionados. Foi possível realizar uma meta-análise de proporção para o desfecho “resposta global”. Os cálculos de heterogeneidade utilizando os testes de chi-quadrado ($\chi^2 = p > 0,05$) e I-quadrado ($I^2 = 0\%$), denotaram robustez e precisão. Utilizando a metodologia GRADE nossos dados sugerem que regimes de salvamento contendo quimioterapia com doses intensificadas são uma opção viável para o tratamento desses pacientes com um grau de evidência baixo.

Palavras-chave: Transplante de Medula Óssea; Falha Terapêutica Precoce; Linfoma Folicular; Regimes de Resgate; POD24

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite substantial advancements in managing follicular lymphoma, approximately 20% of these patients experience disease progression within 2 years after induction therapy. These patients exhibit poorer outcomes, and it has been proposed that autologous bone marrow transplantation could enhance survival in this context. Little is known about the ideal rescue chemotherapy regimen. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy of dose-intensified rescue regimens compared to standard dose chemotherapies in progression free survival among adult patients diagnosed with early relapsed or primary refractory follicular lymphoma before proceeding to high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. **METHODS:** This study is in accordance with the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology for effectiveness systematic review and metanalysis. The search strategy was structured based on the PICO question and tailored to databases including Medline, Embase, Scopus, Web of Science, Lilacs and Cochrane Library. The literature search was conducted on May 19, 2023, with no restrictions on publication date or language. Case reports, case series, review articles and conference presentations were excluded to ensure data homogeneity. Initially, studies were screened by title and abstracts. Those potentially relevant were read in full and assessed against inclusion criteria. Finally, articles deemed eligible had their data extracted if they reached a minimum score of 50% in agreement with the JBI Cohort Critical Appraisal Tool for quality assessment. We used the Cochrane Risk of Bias for Non-Randomized Studies (ROBINS-I) tool in our analysis. The entire process involved two different researchers, and a third, more experienced researcher was consulted to resolve any disagreements. This study protocol is registered on the PROSPERO platform under registration number CRD42022373345. The study selection flowchart is in accordance with the PRISMA 2020 guideline. **RESULTS:** A total of 494 articles were identified on the subject. Following removal of 128 duplicates, 366 studies underwent title and abstract screening. Of these, 24 papers were selected for full-text review. Among the 342 excluded studies, the primary reasons included study design, population not exclusively

comprising follicular lymphoma patients, and inclusion of treatment-naïve patients. Upon application of inclusion and exclusion criteria, 02 studies were included. A proportional meta-analysis of overall response rate outcome was conducted. Data synthesis show a low degree of heterogeneity using the standard chi-squared test ($\chi^2 = p > 0,05$) and the I-squared test ($I^2 = 0\%$), denoting robustness and precision. Using the GRADE approach, our data suggest that dose intensified salvage regimens are a feasible option with a low certainty of evidence.

Keywords: Bone Marrow Transplantation; Early Therapy Failure; Follicular Lymphoma; Salvage Regimen; POD24.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Fluxograma de seleção de estudos.....	40
Figura 2 -	Avaliação do risco de viés.....	43
Figura 3 -	Meta-análise de proporção para resposta global.....	46
Figura 4 -	Recomendações com sistema GRADE	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Busca estruturada adaptada por base de dados	36
Busca	
estruturada	
adaptada por	
base de	
dados	
Tabela 2 - Exclusão dos estudos após leitura na	41
Motivos para íntegra.....	
exclusão dos	
estudos após	
leitura na	
íntegra	
Tabela 3 - Avaliação da qualidade metodológica	44
Avaliação da	
qualidade	
metodológica	
Tabela 4 - Ferramenta de extração de dados	45
Ferramenta	
de extração	
de dados	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Resumo (em inglês: Abstract)
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (em inglês: Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AUC	Área sob a curva (em inglês: Area Under the Curve)
AUTH	Autor (em inglês: Author)
BCL2	Família de proteínas 2 relacionadas aos linfomas de células B (em inglês: B-cell Lymphoma 2 protein Family)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CD	Grupamento de Diferenciação (em inglês: Cluster of Differentiation)
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CVP	Ciclofosfamida, vincristina, prednisolona
D	Dia
DART-E	Digital Access to Research Theses - Europe
DHAP/Ox	Dexametasona, citarabina, cisplatina ou oxaliplatina
EMBASE	Excerpta Medica Database
ETF	Falha terapêutica precoce (em inglês: Early therapy failure)
ESHAP	Cisplatina, etoposídeo, metilprednisolona, citarabina
E-THESES	Electronic – Theses
FDG	Fluorodexglicose
GDP	Gemcitabina, dexametasona e prednisona
GELCAB	Grup d'Estudi de Limfomes de Catalunya i Balears
GLSG	German Low Grade Lymphoma Study Group
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (em inglês: Human Immunodeficiency Virus)
HR	Razão de risco (em inglês: Hazard Ratio)
IC	Intervalo de Confiança
ICE	Ifosfamida, carboplatina e etoposídeo
IGH	Cadeia Pesada de Imunoglobulina (em inglês: Immunoglobulin Heavy Chain)

IV	Intravenoso
IWG	International Working Group
JB	Joanna Briggs Institute
KEY	Palavra-chave (em inglês: Keyword)
LDGCB	Linfoma Difuso de Grandes Células B
LF	Linfoma folicular
Lilacs	Latin American and Caribbean Health Science Literature
LTD	Limitada (em inglês: Limited)
POD24	Progressão de doença em menos de 24 meses da terapia de indução
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
Nº	Número
NLCS	National LymphoCare Study
NLTD	Networked Digital Library of theses and Dissertations
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitrons (em inglês: Positron Emission Tomography)
PICO	População, Intervenção, Comparador, Desfecho (em inglês: Population, Intervention, Control, Outcome)
PRIMA	Primary Rituximab and Maintenance
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
QTAD	Quimioterapia em altas doses
RC	Resposta Completa
RG	Resposta Global
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions
RP	Resposta Parcial
RS	Revisão Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SLP	Sobrevida Livre de Progressão

SUMARI	System for the Unified Management, Assessment, and Review of Information
SUV	Valor de captação padronizado (em inglês, Standardized uptake value)
TC	Tomografia Computadorizada
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TW	Palavras em texto (em inglês: Text Word)
VHL	Virtual Health Library
VO	Via Oral
R	Rituximab

LISTA DE SÍMBOLOS

=	Igual
>	Maior
$\geq$	Maior ou Igual
p	Nível de significância estatística
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1	AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA	24
2.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	25
2.3	ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO	25
2.4	TRATAMENTO	27
3	OBJETIVOS	31
3.1	OBJETIVO GERAL	31
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	QUESTÃO DE PESQUISA	32
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
4.2.1	Participantes	32
4.2.2	Intervenção	33
4.2.3	Controle	33
4.2.4	Desfechos	34
4.2.5	Tipos de estudos	34
4.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA	35
4.4	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	37
4.4.1	Avaliação da qualidade metodológica	37
4.4.2	Extração e síntese dos dados	37
4.4.3	Acessando a confiabilidade dos resultados	38
5	RESULTADOS	40
5.1	FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	40
5.1.1	Características dos estudos e participantes	42
5.1.2	Avaliação metodológica e risco de viés	43
5.1.3	Análise estatística e desfechos	45
5.1.4	Graduando a recomendação (GRADE)	46
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

O linfoma folicular (LF) clássico é uma neoplasia madura de linfócitos B que apresenta fenótipo clínico heterogêneo, em geral indolente, e corresponde a aproximadamente 85% dos casos associados à família dos linfomas foliculares, sendo categorizado como um linfoma não-Hodgkin pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Sua principal característica genotípica é a detecção da t(14;18)(q32;q21) quando da análise de amostra tecidual da neoplasia. Tal translocação é associada com a fusão IGH::BCL2 o que o diferencia de outros tipos de linfomas não-Hodgkin de células B maduras (ALAGGIO et al., 2022). Cerca de 15.000 pacientes são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos da América (EUA) com essa neoplasia, atingindo o posto de segundo linfoma não-Hodgkin mais prevalente neste país, apresentando uma incidência inferior apenas ao linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) (ZELENETZ et al., 2011). De acordo com o departamento de informática do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, referenciado pelo projeto DATASUS, que tem como objetivo coletar, processar e disseminar informações sobre saúde no país, foram registrados 1.160 novos casos no ano de 2020, 1.180 em 2021 e 1.124 em 2022 (DATASUS, 2023). Pode-se dizer que este dado é subestimado frente à limitação de não se incluir casos diagnosticados pela Saúde Suplementar no país.

Apesar das melhoras significativas no manejo do LF nos últimos anos, especialmente após a introdução do anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe (R) na quimioterapia de indução (FEDERICO et al., 2013; FISHER et al., 2005; FLINN et al., 2014; MARCUS et al., 2005), cerca de 20% dos pacientes mostram-se refratários primários ou apresentam progressão da doença (POD, do inglês “*progression of disease*”) dentro de dois anos do tratamento de primeira linha (FEDERICO et al., 2013; MARCUS et al., 2005; SALLES et al., 2011). Conforme observado no estudo “*Primary Rituximab and Maintenance*” (PRIMA) (SALLES et al., 2011) e demonstrado por outros pesquisadores (CASULO et al., 2015, 2022), o tempo para progressão constitui variável prognóstica independente, levando esse subgrupo de pacientes a apresentar piores desfechos quando comparados a pacientes com quimiossensibilidade à terapia de indução e remissões prolongadas, acima de 24 meses. Pesquisadores do trabalho intitulado “*The National LymphoCare Study*” avaliaram retrospectivamente uma base de dados multicêntrica dos EUA na qual

pacientes diagnosticados com linfoma folicular, entre 2004 e 2007, foram incluídos. O estudo, que objetivou descrever a demografia e o manejo do linfoma folicular no país, evidenciou uma mediana de sobrevida global (SG) em 5 anos de 50% para o subgrupo de pacientes recaídos precocemente e uma mediana de 90% para o mesmo desfecho relacionada ao segundo grupo (CASULO et al., 2015). Tal fato pode ser observado mesmo entre aqueles pacientes submetidos à terapia de manutenção com rituximabe por dois anos (SALLES et al., 2011). Casulo e colaboradores propuseram o termo POD24 para identificar o referido subgrupo de pacientes que experimentaram POD dentro de 24 meses do regime de primeira linha (CASULO et al., 2015). Na literatura, o termo “falha terapêutica precoce” (ETF, do inglês “*early therapy failure*”) tem sido utilizado de forma intercambiável (CASULO et al., 2018; JIMÉNEZ-UBIETO et al., 2017, 2018). Não obstante, a transformação em um linfoma histologicamente agressivo no momento da recaída é observado em aproximadamente 75% desses pacientes, resultando em deterioração dos desfechos clínicos (FREEMAN et al., 2019).

Novas abordagens têm sido investigadas como tratamentos de segunda linha, visando melhora nos desfechos clínicos investigados. No entanto, ainda permanece uma lacuna na literatura sobre quais seriam os tratamentos de eleição para o cenário em questão. Considerando sua eficácia no tratamento de linfomas indolentes e agressivos recidivados ou em primeira linha, foi proposta a utilização de quimioterapia de resgate seguida de quimioterapia em altas doses (QTAD) e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo como uma opção terapêutica nesse contexto. Através de uma análise retrospectiva e multivariada de dois ensaios clínicos randomizados e multicêntricos que incluíram pacientes diagnosticados com LF e apresentando POD24, excluindo-se aqueles que apresentassem transformação histológica para neoplasias agressivas, o grupo alemão demonstrou que os pacientes quimiossensíveis aos regimes de salvamento e submetidos a QTAD seguida de TCTH autólogo apresentaram melhora significativa na SG e na sobrevida livre de progressão (SLP) em 5 anos de seguimento (JURINOVIC et al., 2018). Nesta coorte, foi possível observar uma diferença de SG, no intervalo de tempo previamente apresentado, entre os pacientes com ETF que foram submetidos a TCTH autólogo (77%) e aqueles que foram expostos somente a uma quimioterapia de salvamento à escolha do médico assistente (59%), apresentando uma razão de risco (em inglês: Hazard Ratio) (HR)

de 0,54 [Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,30 a 0,95; valor de $p = 0,031$]. Os dados referentes a SLP são, respectivamente, 51% versus 19% (HR 0,38; IC 95% 0,24 a 0,62; valor de $p < 0,0001$). Interessante destacar que os dados de SG e SLP em 5 anos de seguimento se aproximaram dos valores apresentados por pacientes não-POD24 (83% e 49%, respectivamente). Em outro estudo, utilizando dados de pacientes registrados pelo Centre for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) e dados do National LymphoCare Study (NLCS), Casulo e colaboradores (2018) dividiram os pacientes em dois grupos, respectivamente: o primeiro contendo apenas indivíduos com diagnóstico de LF POD24 submetidos a uma quimioterapia de salvamento seguida de QTAD e TCTH autólogo e outro de indivíduos diagnosticados com LF POD24 e submetidos apenas a quimioterapias de salvamento (CASULO et al., 2018). Novamente, pacientes que apresentaram transformação para linfomas agressivos na recaída foram excluídos. Um incremento na SG em 5 anos de seguimento foi observado em pacientes classificados como ETF ou refratários primários que foram submetidos a QTAD e TCTH autólogo dentro de 01 ano da recaída (73% contra 60%, $p = 0,05$).

Ainda que o papel da QTAD seguida por TCTH autólogo como um tratamento de consolidação se estabeleça cada vez mais como a terapia de eleição nessas circunstâncias, pouco se sabe sobre qual regime de salvamento garante os melhores desfechos clínicos para esses pacientes elegíveis ao transplante. Até este momento, como destacado por Jurinovic e colaboradores (2018), a escolha desse regime se baseia muito em experiências institucionais sem um consenso publicado na literatura (JURINOVIC et al., 2018).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar na literatura existente qual a efetividade de esquemas de resgate com dose intensificada em comparação a quimioterapia com dose padrão na sobrevida de pacientes adultos diagnosticados com linfoma folicular recidivado precoce (LF POD24) ou refratários primários que são submetidos a TCTH autólogo. O protocolo dessa revisão sistemática está registrado na plataforma PROSPERO sob o registro CRD42022373345.

É fato que mais de 2 milhões de artigos científicos foram publicados na área da saúde, em mais de 20.000 revistas científicas, no ano 2000, com uma tendência crescente no número de publicações. Estes estudos primários incluem vários desenhos, e têm sido desde há várias décadas a forma mais viável de gerar conhecimento. A revisão sistemática (RS) reúne de forma organizada, grande

quantidade de resultados qualitativos e quantitativos de pesquisas clínicas, que auxiliam a interpretação de consistências e inconsistências encontradas entre estudos primários que investigam a mesma questão.

A meta-análise segue-se a RS e aplica-se idealmente, àquelas situações nas quais possuímos uma questão clínica relevante relacionada com intervenções biomédicas onde, ainda não existe um consenso entre os estudos ou, quando não há uma comprovação adequada da eficácia de um procedimento. É útil, também, naquelas situações em que encontramos vários estudos sobre determinada intervenção, mas possuímos dúvidas se os seus resultados poderão estar mascarados pelo pequeno número de indivíduos envolvidos. Ou ainda, quando o número de estudos sobre determinado assunto, é pouco abundante, permitindo a meta-análise, reunir as evidências disponíveis ou até apontar áreas onde há necessidade de realizar mais pesquisas (PISSINI, 2006; PETRIE, 2001).

A principal desvantagem da meta-análise é o fato desta não poder compensar as limitações inerentes aos estudos em que se baseia, uma vez que eles próprios têm erros sistemáticos e aleatórios, os quais não são corrigidos pela sua análise conjunta, sendo, pelo contrário, aditivos. Segundo várias instituições, como por exemplo o *National Library of Medicine*, “meta-análise é um método que combina estudos independentes e relevantes que visam responder uma mesma questão de interesse científico, em que estes são sujeitos a uma análise estatística, que poderá levar ao planeamento de novos estudos ou serem utilizados para avaliar, por exemplo na área da Medicina, a eficácia de um tratamento” (COSTA, 2005).

A designação meta-análise apareceu descrita pela primeira vez em 1976, segundo o significado que atualmente a comunidade científica lhe atribui, num artigo do psicólogo Gene V. Glass intitulado “*Primary, secondary and meta-analysis of research*” na revista *Educational Research*, volume 5, páginas 3 a 8 (COSTA, 2005). Glass, define meta-análise como “a análise de uma grande colecção de resultados de análises provenientes de estudos individuais, tendo como propósito completar o que foi encontrado” (PISSINI, 2006). Uma das primeiras meta-análises na área da Medicina foi publicada na revista britânica (*British Medical Journal*) em 1904 pelo estatístico Karl Pearson, a quem o governo pediu que revisse a evidência do efeito da vacina contra a febre tifóide. Pearson usou métodos quantitativos para analisar os dados obtidos em seis estudos sobre o desenvolvimento de inoculações anti-Samonella typhi para combate da febre tifóide (MARTINEZ, 2007; LUIZ, 2002). A

importância do termo meta-análise aumentou na área da Saúde com a publicação do livro *“Effective Care During Pregnancy and Childbirth”* por Chalmers no ano de 1989. Duas outras publicações da mesma época, uma em Cardiologia (YUSUF, 1985) e outra em Oncologia (EBCTCG, 1988), tiveram grande importância.

Em 1992, é fundado o Centro Cochrane do Reino Unido e em 1997 no Brasil, dando início à Colaboração Cochrane que até hoje se tem destacado como sendo a instituição com maior contributo para a disseminação das revisões sistemáticas com e sem meta-análise, sobre os efeitos de intervenções na área da saúde (COSTA, 2005). A Colaboração Cochrane desenvolveu-se em resposta ao pedido de Archie Cochrane (1909-1988) de revisões sistemáticas atualizadas periodicamente, envolvendo ensaios clínicos aleatórios relevantes sobre intervenções em saúde (COCHRANE, 1972).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A família dos linfomas foliculares (LF) de acordo com a 5ª edição do manual de classificação dos tumores oncohematológicos elaborados pela Organização Mundial de saúde, engloba quatro subtipos de neoplasias linfoides de células B maduras: o linfoma folicular clássico, a neoplasia folicular de células B in situ, o LF de subtipo pediátrico e o subtipo duodenal do LF. O subtipo clássico, que corresponde a 85% da casuística envolvendo os LF. Estes apresentam um padrão de crescimento folicular com predominância de centrócitos ou centroblastos, o que caracteriza o estadiamento histopatológico da doença (ALAGGIO et al., 2022). A translocação $t(14;18)(q32;q21)$ é associada à hiper-expressão do oncogene codificador da proteína *B-cell leukemia/lymphoma 2* (BCL2) resultando em inibição da apoptose celular. Essa translocação envolve o oncogene mencionado e o gene codificador da porção pesada das cadeias de imunoglobulinas (IGH::BCL2), marcadamente a característica molecular e citogenética do linfoma folicular clássico (WALLACE; CASULO, 2021). Na avaliação imuno-histoquímica, podemos destacar a marcação dos grupamentos de diferenciação (em inglês: CD Cluster Differentiation) denominados “pan-B”, característicos das neoplasias de células B maduras como CD19, CD20, CD22, CD10 e de marcadores específicos como o BCL2. A avaliação de medula óssea revela comumente agregados linfoides pequenos paratrabeculares (CREE, 2022).

Até a 4ª edição do documento expedido pela OMS, a definição do grau histológico era mandatória, tornando-se opcional a partir da 5ª versão. A exclusão da necessidade se deu a partir da observação pelos autores da obra de uma grande variabilidade na graduação entre os centros, além de um benefício questionável para as terapias individualizadas na era das novas opções terapêuticas (ALAGGIO et al., 2022; CREE et al., 2022). A determinação do grau histológico, feita a partir da contagem do número de centroblastos por campo de grande aumento ao microscópio óptico, também apresenta padronização inconsistente na literatura (CREE et al., 2021; METTER et al., 1985). Ainda, pacientes com diagnóstico de LF graduados histologicamente entre 1 e 3A, possuem cursos clínicos e manejo terapêutico muito semelhantes (RIMSZA et al., 2018; WAHLIN et al., 2012). Por sua

vez, o grau histológico 3B manteve-se associado aos linfomas difusos de grandes células B (LDGCB) por sua característica clínica agressiva e pior prognóstico quando comparados aos linfomas com graus histológicos menores (ALAGGIO et al., 2022).

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O LF caracteriza-se como o segundo subtipo de linfoma não-Hodgkin mais comum nos EUA e Europa, com incidência aproximada de 15.000 casos/ano, ficando atrás apenas do LDGCB. O LF apresenta, em geral, comportamento clínico indolente, o que gera oportunidades para definição de fatores prognósticos, associados a um curso mais agressivo da doença, e individualização do tratamento (WALLACE; CASULO, 2021).

Frente ao seu desenvolvimento com características indolentes, os pacientes normalmente apresentam-se sintomáticos ao diagnóstico, podendo apresentar sintomas B (febre, emagrecimento, linfonodomegalia, sudorese noturna profusa) ou massas extra nodais, e estadiamento clínico avançado. O diagnóstico é feito preferencialmente por biópsia excisional de linfonodo ou da tumoração além de avaliação de medula óssea, procurando infiltrações de doença (JACOBSEN, 2022).

2.3 ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O estadiamento segue os critérios de Lugano modificados, avaliados por tomografia computadorizada (TC) ou por tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodexdroglicose (18-FDG PET/TC). Os pacientes podem ser divididos quanto ao estadiamento entre doença localizada (estágios I/II) e doença sistêmica (estágios III/IV), associados ou não a sintomas B (JACOBSEN, 2022). O diagnóstico e estadiamento com PET/TC vem ganhando cada vez mais espaço, inclusive sendo considerado critério prognóstico de acordo com o grau de captação do radiofármaco pelas lesões tanto na linha de base quanto ao final do tratamento, levando-se em conta a captação máxima do radiofármaco ao final do tratamento vista por PET/TC (escala de Deauville expressada por SUV máximo – em inglês *Standardized uptake value*) (MIR et al., 2020a; TROTMAN; PETTITT, 2022). A bioquímica sérica possui ainda papel importante na definição prognóstica desses pacientes através da

dosagem dos níveis de hemoglobina, $\beta 2$ microglobulina e de desidrogenase láctica (DHL)(WALLACE; CASULO, 2021).

Diversas escalas de pontuação clínica (aqui descritos como *scores* clínicos) foram desenvolvidos no intuito de diferenciar os pacientes com diagnóstico de LF de alto risco clínico daqueles com risco padrão. Os instrumentos de quantificação de risco clínico PRIMA-PI (em inglês, *Primary Rituximab and Maintenance Study Prognostic Index*) e FLEX (em inglês, *FL Evaluation Index*) são validados em literatura e objetivam prever a sobrevida livre de progressão (SLP) dos pacientes avaliados e o risco de progressão precoce (HUET et al., 2017; MIR et al., 2020b). Os *scores* clínicos mais utilizados são: o índice prognóstico internacional de linfomas foliculares FLIPI (em inglês, *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) e o FLIPI2 (BACHY et al., 2018; JACOBSEN, 2022; SOLAL-CÉLIGNY et al., 2004). Ambos preveem sobrevida livre de progressão e sobrevida global (SG) em cinco anos. Pontuações $\geq$ três e $\leq$ cinco em um total de cinco pontos, caracterizam os indivíduos de alto risco (SOLAL-CÉLIGNY et al., 2004). Ambos englobam 05 variáveis clínicas e laboratoriais sendo: sítios de envolvimento nodal, LDH elevado, Idade > 60 anos, estadiamento de Lugano modificado III/IV e Hemoglobina $\leq 12\text{g/dL}$ para o primeiro *score* mencionado; idade > 60 anos, envolvimento de medula óssea, hemoglobina $< 12\text{g/dL}$, maior diâmetro da maior lesão nodal $> 6\text{cm}$ e $\beta 2$ microglobulina acima do limite superior da normalidade para o segundo *score* (BACHY et al., 2018). A mediana de SG em cinco anos estimada para pacientes de baixo risco chega a 91% enquanto para pacientes de alto risco, esse desfecho é estimado em 53% utilizando-se o *score* clínico FLIPI(PRESS et al., 2013; SOLAL-CÉLIGNY et al., 2004). Apesar de sua elaboração em um período anterior à incorporação do rituximab em primeira linha de tratamento, o *score* FLIPI demonstra sua pertinência clínica em diversas avaliações recentes(BUSKE et al., 2006; NOOKA et al., 2013).

O conceito de pacientes com diagnóstico de LF e alto risco clínico emergiu de dados demonstrando uma probabilidade aumentada de morte precoce naqueles pacientes refratários a quimioterapias contendo alquilantes e/ou anticorpos monoclonais anti-CD20 em primeira linha. De maneira análoga, pacientes com recaídas precoces após terapia de indução e/ou transformação histológica agressiva possuem desfechos piores(BATLEVI et al., 2020; RIVAS-DELGADO et al., 2019). A primeira vez em que o tempo de recaída ou refratariedade foi acessado como uma

potencial variável de pior desfecho foi no estudo LymphoCare no ano de 2015 (CASULO et al., 2015). Casulo (2022) publicou uma análise de 13 ensaios clínicos randomizados que incluíram, ao todo, mais de 5.000 pacientes diagnosticados com LF recaído com menos de 24 meses da primeira linha de quimioterapia (POD24, em inglês, *progression of disease in less than 24 months*) ou refratários primários, antes e após a adição de rituximabe ao esquema de tratamento. Os resultados evidenciaram a importância desse fator tempo-dependente como preditor de desfecho. Neste trabalho, os pesquisadores também sugeriram que fatores como sexo masculino, baixa performance status (pontuação $\geq$ dois), alto risco na pontuação do score clínico FLIPI (3-5 pontos) e elevados níveis de $\beta 2$ microglobulina sérica ($\geq 3\text{mg/L}$) seriam fatores preditores de POD24 (CASULO et al., 2022). De maneira consistente, essa subpopulação vem ganhando destaque e novas pesquisas vem sendo desenvolvidos com o intuito de incrementar os desfechos apresentados por ela (BARR et al., 2021).

2.4 TRATAMENTO

A decisão de tratamento deve respeitar a presença de citopenias, alta carga tumoral ou presença de sintomas B. Ainda não existem evidências de que o tratamento precoce em pacientes sem nenhum dos critérios mencionados anteriormente traga benefícios quanto a SG (ARDESHNA et al., 2003; JACOBSEN, 2022).

Menos de 10% dos pacientes diagnosticados com linfoma folicular clássico o são em estadiamentos localizados (estágio I/II de acordo com Lugano modificado) e o tratamento com radioterapia isolada é o de eleição, obtendo-se uma SG em 10 anos de 60 – 80% e mediana de sobrevida em 19 anos (GUADAGNOLO et al., 2006).

O tratamento de pacientes diagnosticados com linfoma folicular clássico em estágio avançado (III/IV de acordo com o estadiamento de Lugano modificado), até meados dos anos 2000, resultava em uma mediana de sobrevida de 6 a 10 anos com os esquemas de quimioterapia disponíveis à época, baseados em antracíclicos, corticóide e alquilantes. Os regimes CHOP e semelhantes ao CHOP (em inglês, *CHOP-like*), baseados em doxorubicina, vincristina, prednisona e ciclofosfamida assim como os regimes a base de fludarabina e mitoxantrona eram utilizados com

taxas de resposta global variando entre 60 e 80%, porém com durações inferiores a dois anos (MARCUS et al., 2005). A adição do anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe aos regimes de quimioterapia ou em monoterapia proporcionou um grande aumento nas taxas de resposta assim como no tempo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos pacientes diagnosticado com LF clássico (FEDERICO et al., 2013; MARCUS et al., 2005). Posteriormente, os esquemas contendo bendamustina em associação ao rituximabe ganharam destaque em primeira linha, sendo considerados por muitas entidades como a primeira escolha para o tratamento destes pacientes, conforme sugerido pelo estudo BRIGHT e pelo estudo StiL NHL1 (FLINN et al., 2014; RUMMEL et al., 2013). Apesar dos excelentes resultados obtidos com a associação de bendamustina e rituximabe em primeira linha, com uma SG em dois anos de 90% (IC 95%, 88-95%) e uma sobrevida livre de eventos (SLE) em dois anos de 85% (IC 95%, 80-89%), além de um menor risco de recaída com menos de 24 meses da quimioterapia de indução, a proporção de pacientes com transformação para uma histologia agressiva foi superior a regimes como CVP (FREEMAN et al., 2019).

Ainda em pacientes diagnosticados em estágios avançados de doença, os resultados mais impressionantes com o uso de rituximabe em monoterapia são atribuídos ao estudo de seguimento de longo prazo do ensaio clínico SAKK. Neste estudo, 202 pacientes foram tratados com dose semanais de rituximabe em monoterapia por quatro semanas. Dos 202 pacientes incluídos, 138 haviam sido submetidos a uma linha de quimioterapia prévia e 64 eram virgens de tratamento. Após o período inicial, aqueles pacientes com doença estável ou algum grau de resposta ao rituximabe em monoterapia foram randomizados entre receber manutenção com a mesma droga a cada dois meses por quatro doses consecutivas ou observação. À semana 12, 151 pacientes apresentavam-se com doença estável ou com algum grau de resposta e foram novamente randomizados entre receber mais quatro doses de rituximabe, uma a cada dois meses ou observação. Após oito anos de observação, 35% dos pacientes que responderam permanecem em remissão de doença (MARTINELLI et al., 2010).

O estudo PRIMA foi o primeiro a destacar a importância do rituximabe como manutenção por 02 anos após o tratamento de primeira linha, com o grupo exposto ao anticorpo anti-CD20 atingindo uma sobrevida livre de progressão em 6 anos de 69% contra 43% do grupo não exposto. Tais dados suportaram a prática,

prontamente assimilada pelos centros que tratam a neoplasia (SALLES et al., 2011). Novas terapias vêm sendo desenvolvidas em primeira linha, incorporando novos anticorpos monoclonais anti-CD20 como o obinotuzumab e imunomoduladores como a lenalidomida (MARCUS et al., 2017; MORSCHHAUSER et al., 2018; TILLY et al., 2018).

No contexto do paciente recaído ou refratário, diversas abordagens evidenciaram que a terapia de consolidação envolvendo quimioterapia em altas doses seguida por transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas para pacientes recaídos tardios (após 24 meses da terapia de indução) não se traduzia em ganho de sobrevida global em comparação àqueles pacientes submetidos apenas a quimioimunoterapia de salvamento. Por outro lado, pacientes com recaída precoce ou refratários a quimioterapia de primeira linha, se beneficiavam de maneira significativa com essa abordagem, conforme demonstrado por Jurinovic 2018 e Casulo 2018 (CASULO et al., 2018; JURINOVIC et al., 2018). Pacientes recidivados tardios tendem a receber regimes de salvamento baseado em quimioimunoterapia, sem perda de sobrevida. A adição de rituximabe aos esquemas de salvamento trouxe benefícios também no contexto dos pacientes recidivados, seja adicionados a regimes contendo fludarabina, bendamustina ou os chamados “regimes livres de quimioterapia” como a combinação de lenalidomida e rituximabe (FORSTPOINTNER et al., 2004; FRIEDBERG et al., 2008; LEONARD et al., 2019). Os estudos GADOLIN e GALEN buscaram avaliar pacientes com diagnóstico de linfoma folicular clássico recaídos ou refratários e previamente expostos a rituximabe, sendo então submetidos a regimes contendo obinutuzumabe associado a bendamustina e obinutuzumabe associado a lenalidomida, respectivamente (CHESON et al., 2018; MORSCHHAUSER et al., 2019). No primeiro estudo anteriormente mencionado, os pacientes submetidos à terapia combinada de obinutuzumabe e bendamustina tiveram melhores resultados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global quando comparados a pacientes recebendo apenas bendamustina (HR 0.57 com IC 95%, 0,44 a 0,73 e HR 0.67 com IC 95%, 0,47 a 0,96, respectivamente). Já no estudo GALEN, os pacientes refratários a rituximabe em linhas posteriores receberam regime de salvamento contendo lenalidomida oral associada a obinutuzumabe endovenoso por seis ciclos de 28 dias cada, seguidos por manutenção de um ano com lenalidomida e obinutuzumabe por 12 ciclos alternando-se as drogas e, em seguida, mais um ano de manutenção com obinutuzumabe por

seis ciclos de 56 dias. Por ser um estudo multicêntrico de fase dois, não havia braço comparador. Resposta completa foi atingida por 33% desses pacientes, enquanto 81% tiveram algum grau de resposta. A SLE em dois anos foi de 62%, enquanto a SLP no mesmo período foi de 65% e a sobrevida global foi de 87%.

A terapia com células T quiméricas (CAR T cell) também tem ganhado relevância no contexto do paciente com linfoma folicular recaído ou refratário. Os estudos ZUMA-5 e ELARA, levaram a aprovação dos produtos axicabtagene ciloleucel (axi-cel) e tisagenlecleucel, respectivamente, a partir da demonstração de altas taxas de resposta completa (RC 79% e 69,1%, respectivamente) e resposta global em pacientes multi-refratários, com mais de três linhas prévias de tratamento (FOWLER et al., 2022; JACOBSON et al., 2022).

Ainda na esteira das novas terapias, os anticorpos biespecíficos surgem como uma possibilidade terapêutica com menores desafios logísticos e financeiros quando comparados à terapia por células T quiméricas (CAR T cell). O uso dessa classe terapêutica em geral resulta em toxicidade moderada de mais fácil manejo, porém estudos com períodos de seguimento maiores são necessários para conclusões mais definitivas. Eles atuam de maneira a se ligarem em grupamentos de diferenciação presentes na membrana das células neoplásicas e em grupamentos de diferenciação das células efetoras, como as células T (FALCHI, L.; VARDHANA, S.A.; SALLES, G.A., 2023). Os anticorpos biespecíficos aprovados pelo FDA são: o ligante de CD3XCD20 mosunetuzumab-axgb, que recrutou pacientes refratários a pelo menos duas linhas prévias incluindo exposição ao rituximabe e agentes alquilantes, obtendo taxas de resposta global acima de 80% com taxa de resposta completa aproximada de 60% (SEHN, L.H. et al, 2023); odronextamab, outro ligante de CD3XCD20, avaliando pacientes também refratários a múltiplas linhas prévias de tratamento e taxas de RC de 75% e resposta global de 82% (NOVELLI, S. et al., 2023); e, por fim, epcoritamab-bysp, com o mesmo mecanismo de ação, em combinação com rituximab e lenalidomida para um grupo semelhante de pacientes de alto risco clínico e refratários a mais de uma linha prévia, com RC de 86% e RG de 97%, sem diferença entre pacientes com progressão precoce e progressão tardia (BELADA, D. et al., 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as evidências na literatura a respeito da eficácia de esquemas de resgate com dose intensificada em comparação a quimioterapias com dose padrão na sobrevida livre de progressão de pacientes adultos diagnosticados com linfoma folicular recidivado precoce ou refratário primário posteriormente submetidos à quimioterapia em altas doses e seguida por transplante autólogo de medula óssea.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a efetividade de regimes de salvamento dose intensificada em comparação a quimioterapias com dose padrão na sobrevida global.
- Avaliar a efetividade de regimes de salvamento dose intensificada em comparação a quimioterapias com dose padrão nas taxas de resposta completa, resposta parcial e resposta global.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de efetividade da literatura e para o seu desenvolvimento foi utilizada a metodologia do JBI para revisões sistemáticas de efetividade (AROMATARIS; MUNN, 2020).

4.1 QUESTÃO DE PESQUISA

O primeiro passo no adequado desenvolvimento de uma revisão sistemática de efetividade é a estruturação da questão de pesquisa através do acrônimo PICO (em inglês: *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), para definição da População, Intervenção, Comparador, Desfecho (AROMATARIS; MUNN, 2020).

Dessa forma, a pergunta foi:

- Qual a efetividade de esquemas de resgate com quimioterapia dose intensificada em comparação a regimes de quimioterapia com dose padrão na sobrevida livre de progressão de pacientes adultos diagnosticados com linfoma folicular recidivado precoce (LF POD24) ou refratário primário e que são submetidos a TCTH autólogo?

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.2.1 Participantes

Este estudo considerou artigos que incluíssem participantes ≥ 18 anos de idade, diagnosticados com LF POD24 ou refratários primários submetidos a QTAD seguida por TCTH autólogo como terapia de consolidação.

Os participantes foram considerados como sendo refratários primários ou apresentando falha terapêutica precoce nos casos: em que não foi possível obtenção de pelo menos 50% de redução na soma dos produtos dos maiores diâmetros das três maiores lesões determinado por tomografia computadorizada (TC) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) após quimioterapia de indução; evidência de LF recidivado sem transformação histológica agressiva diagnosticada por biópsia de linfonodo (motivada por aumento linfonodal, persistência de sintomas B ou aumento de captação em PET) após resposta

terapêutica inicial(CHESON et al., 1999, 2014; YOUNES et al., 2017). Estudos que incluíram participantes com transformação histológica agressiva na recaída, infecção por HIV/AIDS, taxa de filtração glomerular estimada $< 15\text{mL/min/1,73m}^2$ de superfície corporal ou pacientes em terapia renal substitutiva foram excluídos da análise.

4.2.2 Intervenção

Essa revisão sistemática considerou estudos que avaliaram regimes quimioterapia de salvamento com doses intensificadas associadas ou não a anticorpo monoclonal anti-CD20 no dia(D) 1 da aplicação do esquema como: ICE – ifosfamida 5000 mg/m^2 por via intravenosa (IV) D2, carboplatina área sob a curva (em inglês: área under the curve)(AUC)(dose máxima em 800 mg) IV D2, etoposídeo 100 mg/m^2 IV D1 a D3, em ciclos de 21 dias por um total de 3 ciclos; DHAP – cisplatina 100 mg/m^2 IV ao longo de 24 horas de administração contínua no D1, citarabina 2000 mg/m^2 IV de 12 em 12 horas no D2 e dexametasona 40mg por via oral (VO) uma vez ao dia do D1 ao D4, em ciclos de 21 a 28 dias por um total de 2 a 4 ciclos; ESHAP – succinato sódico de metilprednisolona 500 mg IV D1 ao D5, cisplatina 25 mg/m^2 IV D1 ao D4, etoposídeo 40 mg/m^2 IV do D1 ao D4, citarabina 2000 mg/m^2 IV no D5, em ciclos de 21 a 28 dias por um total de 3 a 6 ciclos; GDP – dexametasona 40 mg VO uma vez ao dia do D1 ao D4, gemcitabina 1000 mg/m^2 IV do D1 ao D8, cisplatina 75 mg/m^2 IV no D1 em ciclos de 21 dias por um total de 2 a 3 ciclos. Todos os regimes devem ser seguidos por QTAD e TCTH autólogo como terapia de consolidação.

4.2.3 Controle

Essa revisão sistemática considerou estudos que avaliaram regimes quimioterapia de salvamento com doses padrão associadas ou não a anticorpo monoclonal anti-CD20, como: CHOP – prednisolona 100 mg VO do D1 ao D5, doxorrubicina 50 mg/m^2 IV no D1, vincristina $1,4\text{ mg/m}^2$ (dose máxima em 2 mg) IV no D1, ciclofosfamida 750 mg/m^2 IV no D1 em ciclos de 21 dias por um total de 6 a 8 ciclos; CVP – prednisolona 40 mg/m^2 VO do D1 ao D5, ciclofosfamida 750 mg/m^2 IV no D1, vincristina 14 mg/m^2 (dose máxima em 2 mg) IV no D1 em ciclos de 21 dias

por um total de 6 a 8 ciclos; bendamustina 90 mg/m² IV no D1 e D2 em ciclos de 28 dias por um total de 6 ciclos. Todos os regimes devem ser seguidos por QTAD e TCTH autólogo como terapia de consolidação.

4.2.4 Desfechos

Essa revisão sistemática considerou estudos que avaliaram os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão (SLP) definida como o tempo entre o diagnóstico e morte por qualquer causa ou progressão de doença definida por critérios internacionais estabelecidos em literatura para realização de estudos científicos; sobrevida global (SG) – definida como o tempo entre o diagnóstico e morte por qualquer causa; resposta parcial (RP) – definida como sucesso em atingir ao menos uma redução de 50% na soma dos produtos dos maiores diâmetros das três maiores lesões determinado por TC ou PET e/ou obter uma pontuação de 4 ou 5 em uma escala de 5 pontos de captação de PET porém apresentando redução de captação quando comparada com a linha de base, além de ausência de lesões novas após terapia de salvamento; resposta completa – definida como desaparecimento de qualquer lesão previamente documentada e ausência de novas lesões além de atingir pontuações inferiores a 4, sem massa ou lesão residual, em uma escala de captação de PET de 5 pontos, sem evidência de captação pela medula óssea; resposta global (RG) – definida como a somatória do total de respostas completas e respostas parciais. Todos os critérios estão em acordo com os critérios definidos pelo *International Working Group (IWG)*(CHESON et al., 1999, 2014; YOUNES et al., 2017).

4.2.5 Tipos de estudos

Essa revisão sistemática considerou para inclusão ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos observacionais analíticos incluindo coortes prospectivas e retrospectivas, estudos de caso-controle e estudos transversais analíticos. As limitações impostas quanto aos tipos de estudo incluídos foram para garantir menor heterogeneidade entre os resultados encontrados. Não houve limitação de idioma ou data para a realização da busca na literatura.

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca tentou identificar estudos publicados ou não. Uma busca inicial limitada foi conduzida nas bases de dados Medline (PubMed), Scopus (via plataforma Periódicos Capes), Lilacs (via VHL) e Cochrane Library (via Wiley online library) para identificar artigos relevantes sobre o tópico. Palavras-chave e descritores em saúde contidos nos títulos e resumos dos trabalhos encontrados foram utilizados para desenvolvimento das estratégias de busca, adaptadas para cada base de dados. As estratégias de busca contendo palavras-chave e descritores em saúde, assim como os operadores booleanos e o número total de artigos encontrados estão detalhados na Tabela 1. As listas de referências de todos os trabalhos selecionados para leitura na íntegra também foram acessadas em busca de artigos relevantes. Não foram impostos limites de linguagem ou data de publicação. As buscas estruturadas foram realizadas em 19 de maio de 2023. As seguintes bases de dados foram avaliadas: Medline (via PubMed), Embase (via Periódicos Capes), Scopus (via Periódicos Capes), Web of Science (via Periódicos Capes), Lilacs (via VHL) e Cochrane Library (via Wiley online library), Banco de Teses – Capes, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect, Networked Digital Library of theses and Dissertations (NLTD) e portal DART-Europe E-theses.

Tabela 1 - Busca estruturada adaptada por base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos encontrados
Web of Science	((“Follicular Lymphoma”) OR (“Lymphoma, Follicular”)) (Tópico) AND ((“Early relapse”) OR (“Refractory”) OR (“POD24”)) (Tópico) AND ((“Autologous Transplantation”) OR (“Bone Marrow Transplantation”)) (Tópico)	181
Scopus	TITLE-ABS-KEY-AUTH (“Follicular Lymphoma”) OR (“Lymphoma, Follicular” [mesh]) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH (“Early relapse”) OR (“Refractory”) OR (“POD24”) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH (“Autologous Transplantation”) OR (“Bone Marrow Transplantation”)	66
Embase	TITLE-ABS-KEY-AUTH (“Follicular Lymphoma”) OR (“Lymphoma, Follicular” [mesh]) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH (“Early relapse”) OR (“Refractory”) OR (“POD24”) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH (“Autologous Transplantation”) OR (“Bone Marrow Transplantation”)	52
Medline	((“Follicular Lymphoma”[tw]) OR (“Lymphoma, Follicular” [Mesh])) AND ((“Early relapse”[tw]) OR (“Refractory”[tw]) OR (“POD24”[tw])) AND ((“Autologous Transplantation”[tw]) OR (“Bone Marrow Transplantation”[tw]))	34
Lilacs	(Follicular Lymphoma) AND (POD24 or Early Therapy Failure) AND (Bone Marrow Transplant)	0
Cochrane Library	(“Follicular Lymphoma”) OR (“Lymphoma, Follicular”) in Title Abstract Keyword AND (“Early relapse”) OR (“Refractory”) OR (“POD24”) in Title Abstract Keyword AND (“Autologous Transplantation”) OR (“Bone Marrow Transplantation”) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	7
Google Scholar	((“Follicular Lymphoma”) OR (“Lymphoma, Follicular”[Mesh])) AND ((“Early relapse”) OR (“Refractory”) OR (“POD24”)) AND ((“Autologous Transplantation”) OR (“Bone Marrow Transplantation”))	152
DART-E, NDLTD	((“Follicular Lymphoma”) OR (“Lymphoma, Follicular” [Mesh])) AND ((“Early relapse”) OR (“Refractory”) OR (“POD24”)) AND ((“Autologous Transplantation”) OR (“Bone Marrow Transplantation”))	0
Catálogo de teses da Capes	((“Follicular Lymphoma”) OR (“Lymphoma, Follicular” [Mesh])) AND ((“Early relapse”) OR (“Refractory”) OR (“POD24”)) AND ((“Autologous Transplantation”) OR (“Bone Marrow Transplantation”))	0

Fonte: Elaborada pelo autor

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Inicialmente todas as citações foram coletadas e carregadas no software Mendeley v1.19.8 (Mendeley Ltd, Elsevier, Netherlands) e duplicatas foram removidas. Após um teste piloto, títulos e resumos foram triados por dois revisores independentes para avaliação em relação aos critérios de inclusão. Estudos relevantes foram recuperados na íntegra para análise, e suas citações foram importadas para o software “*JB1 System for the Unified Management, Assessment, and Review of Information*” (JB1 SUMARI; JB1, Adelaide, Australia)(MUNN et al., 2019). Os textos foram lidos na íntegra pelos mesmos revisores de maneira independente e avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Nos casos em que havia informação faltante, os autores dos respectivos estudos foram contactados por e-mail por 2 vezes em um período de 30 dias. Os trabalhos de cujos autores não recebemos respostas ou não obtivemos os dados necessários, foram excluídos da análise. Discordâncias durante todo o processo foram resolvidas através de discussão com um terceiro revisor mais experiente.

4.4.1 Avaliação da qualidade metodológica

Estudos elegíveis para inclusão foram avaliados de maneira crítica quanto à qualidade metodológica por 02 revisores independentes. Após importadas as citações no software JB1 SUMARI, os revisores utilizaram-se de ferramentas padronizadas para avaliação de estudos experimentais, quasi-experimentais e observacionais incluídas na aplicação. Discordâncias neste processo foram resolvidas através de discussão com um terceiro revisor mais experiente. Estudos que não obtiveram ao menos uma pontuação de 50% em acordo com as ferramentas específicas para cada desenho de estudo utilizadas para avaliação de qualidade mencionadas acima foram excluídos.

4.4.2 Extração e síntese dos dados

Os dados foram extraídos dos estudos incluídos para análise por 02 revisores independentes utilizando-se de ferramenta de extração de dados elaborada pelos

próprios autores através do software Excel, versão 16.0.15028.20160 desenvolvida para o pacote Microsoft Office 365.

Foram extraídos dados referentes a autoria, data de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, mediana de idade da população, pacientes com estadiamento $\geq$ IIIa (Lugano ou Ann Arbor modificado), pacientes refratários (%), número de linhas de quimioterapia prévias, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta completa, taxa de resposta parcial, taxa de resposta global.

As informações foram então carregadas para o aplicativo JBI SUMARI para realização dos testes estatísticos. O modelo de efeitos aleatórios foi o escolhido para realização da meta-análise quando possível. A escolha se baseou na grande variabilidade clínica da população-alvo deste estudo, com diferentes graus histológicos, idades e comorbidades associadas, assim como na variabilidade metodológica encontrada entre os estudos nas buscas piloto realizadas.

Os testes de chi-quadrado (χ^2) e I-quadrado (I^2) foram utilizados para avaliar o grau de heterogeneidade e inconsistência dos dados, respectivamente. Um nível de significância $< 5\%$ ($p < 0,05$) no primeiro teste acusaria a presença de heterogeneidade. Os níveis de inconsistência (e graduação da heterogeneidade) de acordo com o segundo teste mencionado foram assim estratificados: 0 – 30% indicariam não haver grande heterogeneidade; 30 – 40% indicariam moderada heterogeneidade; 50 – 90% indicariam uma heterogeneidade substancial e 75 – 100% indicariam uma heterogeneidade crítica. Discordâncias quanto à extração dos dados foram resolvidas através de discussão com um terceiro revisor mais experiente.

4.4.3 Acessando a confiabilidade dos resultados

Para avaliação da confiabilidade dos resultados e determinação do grau de recomendação foi optado por utilizar a metodologia GRADE (em inglês, *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) de quantificação da certeza e nível de evidência. Após extração dos dados, estes foram carregados na aplicação GRADEpro GDT (McMaster University, ON, Canada) disponível online em sua versão gratuita. O sumário de achados foi elaborado baseando-se na qualidade

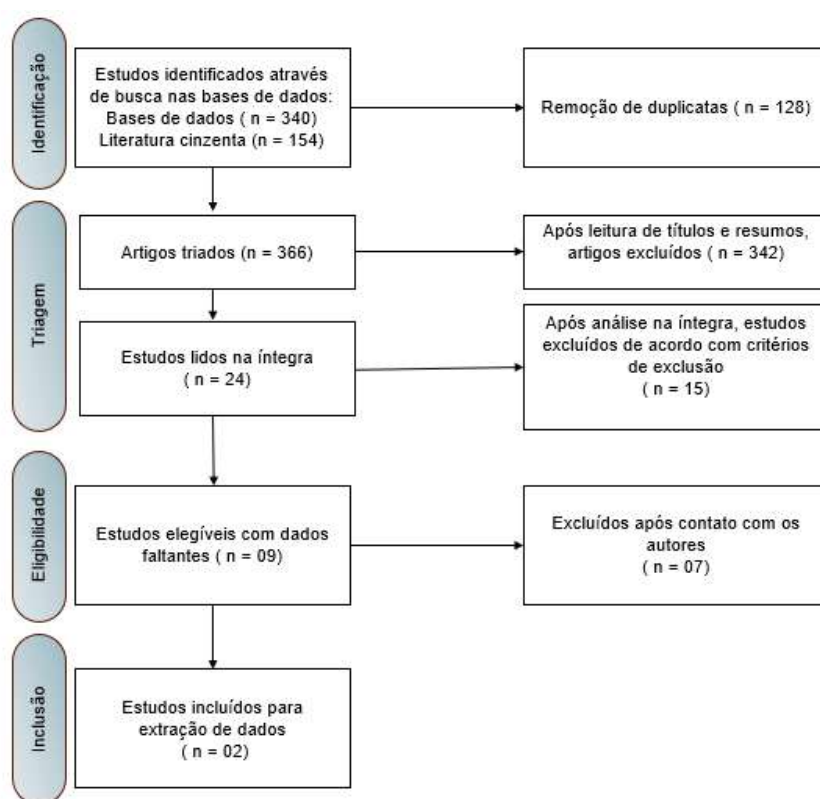
das evidências disponíveis, avaliando risco de viés, evidência indireta, heterogeneidade, precisão e risco de viés de publicação dos resultados.

5 RESULTADOS

5.1 FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O fluxograma de seleção dos estudos está apresentado em concordância com as orientações do PRISMA (em inglês: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) conforme disposto na Figura 1(PAGE et al., 2021).

Figura 1 - Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Elaborado pelo autor

Um total de 494 artigos foram identificados sobre o tema. Após remoção de 128 duplicatas, 366 estudos foram considerados para triagem de títulos e resumos. Desses, 24 trabalhos foram selecionados para leitura na íntegra. Dos 342 estudos excluídos, os principais motivos foram: desenho do estudo, população não incluía apenas pacientes com linfoma folicular, pacientes virgens de tratamento inclusos. Após contrapostos a critérios de inclusão e exclusão, 02 estudos foram selecionados. Dos 22 estudos excluídos, 18 (81,8%) eram análises retrospectivas, 03 (13,6%) eram ensaios clínicos de fase 2 e 01 (4,5%) era pôster. Os motivos para exclusão podem ser encontrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Motivos para exclusão dos estudos após leitura na íntegra

Citação	Desenho do estudo	Motivo para exclusão
Klyuchnikov 2015	Análise retrospectiva	Não evidencia os regimes de salvamento. Análises de desfecho não estratificadas para regimes de salvamento
Manna 2019	Análise retrospectiva	Não evidencia os regimes de salvamento
Lunning 2016	Análise retrospectiva	Não evidencia os regimes de salvamento
Muntañola 2020	Análise retrospectiva	Análise de desfechos não estratificada para regimes de salvamento
Besien 2003	Análise retrospectiva	Inclusão de pacientes que receberam transplante de medula óssea autólogo em primeira linha
Jurinovic 2018	Análise retrospectiva	Não estratifica análise de desfechos quanto ao tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha) e submissão ao transplante de medula óssea autólogo
Kirschey 2015	Ensaio clínico de fase II	Pacientes não foram avaliados quanto a tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)
Evens 2013	Análise retrospectiva	Pacientes não foram avaliados quanto a tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)
Keeney 2007	Análise retrospectiva	Pacientes não foram avaliados quanto a tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)
Arcaini 2015	Ensaio clínico de fase II	Pacientes não foram avaliados quanto a tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)
Jiménez-Ubieto 2018	Análise retrospectiva	Não evidencia os regimes de salvamento
Peters 2011	Análise retrospectiva	Inclusão de pacientes com transformação histológica agressiva.
Kato 2009	Análise retrospectiva	Pacientes não foram avaliados quanto a tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)
Berinstein 2015	Análise retrospectiva	Pacientes não foram avaliados quanto a tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)
Arcaini 2008	Ensaio clínico de fase II	Pacientes não foram avaliados quanto ao tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)

Rohatiner 2007	Análise retrospectiva	Pacientes não foram avaliados quanto ao tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha)
Sebban 2008	Análise retrospectiva	Não evidencia regimes de salvamento
Jiménez-Ubieto 2019	Análise retrospectiva	Análises de desfechos não foram estratificadas quanto a regimes de salvamento, tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha) e submissão ao transplante autólogo
Smith 2018	Análise retrospectiva	Não evidencia regimes de salvamento
Jurinovic 2016	Poster	Não é um artigo original
Metzner 2021	Análise retrospectiva	Análises de desfechos não foram estratificadas quanto a regimes de salvamento, tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha) e submissão ao transplante autólogo
Casulo 2018	Análise retrospectiva	Análises de desfechos não foram estratificadas quanto a regimes de salvamento, tempo de recaída de interesse (< 24 meses da terapia de primeira linha) e submissão ao transplante autólogo

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

5.1.1 Características dos estudos e participantes

Ambos os estudos incluídos são coortes retrospectivas avaliando quimioterapias de resgate com doses intensificadas, sem braço comparador, representando experiências de poucos centros de tratamento. Os artigos incluíram pacientes tratados em centros italianos sem determinação clara do período no qual esses pacientes foram recrutados além de indivíduos tratados na cidade de Ottawa, Canada, no período compreendido entre fevereiro de 2012 e fevereiro de 2019.

Um total de 51 pacientes foram incluídos na análise. Apenas um dos estudos apresentou a mediana de idade para a coorte de interesse. Todos os pacientes tinham o diagnóstico de LF POD24, com grau histológico entre 1 e 3A e nenhum paciente refratário primário foi identificado. Todos os pacientes avaliados foram submetidos a quimioimunoterapias de salvamento com doses intensivas, compreendendo GDP, ICE, DHAP/Ox e R-DHAP.

5.1.2 Avaliação metodológica e risco de viés

Para avaliação metodológica utilizamos a Ferramenta de Avaliação Crítica de Coortes do JBI (em inglês: *JBI Critical Appraisal Tool for Cohort Studies*). O detalhamento das perguntas, adaptado para a linguagem portuguesa do Brasil, encontra-se na Tabela 3. Os dois estudos incluídos atingiram a pontuação mínima de 50% em acordo com a ferramenta utilizada.

O risco de viés foi acessado utilizando-se a ferramenta para estudos de intervenção com desenho não-randomizado desenvolvida pela Cochrane, ROBINS-I (em inglês: *Risk of Bias in Non-Randomized Studies - of Intervention*), e seus resultados podem ser vistos na Figura 2 (STERNE et al., 2016). Os principais pontos relacionados ao risco de viés dos estudos incluídos foram muito semelhantes e se referiam a não haver randomização ou sigilo na alocação de pacientes (amostra por conveniência), cegamento dos participantes e avaliadores. Da mesma forma, podemos antecipar a presença de um viés de seleção dos pacientes incluídos, uma vez que pacientes com melhores condições clínicas tendem a ser selecionados para receberem esquemas de quimioterapia mais intensivos (JURINOVIC et al., 2018).

Figura 2 - Avaliação de risco de viés

		Domínios de Risco de Viés						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Estudos	Ghione 2018	-	X	+	-	X	+	-
	Yahya 2021	-	X	+	-	X	+	-
		Domínios D1: Viés de confusão D2: Viés de seleção D3: Viés de classificação de intervenção D4: Desvio de intervenção original D5: Viés de dados faltantes D6: Viés de mensuração de desfechos D7: Viés de publicação						
		Julgamento X Alto - Moderado + Baixo						
		Global						
		X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Traduzida e adaptada pelo autor de Sterne (2016)

Tabela 3 - Avaliação da qualidade metodológica

Pergunta	Citação	
	Ghione 2018	Yahya 2021
	Resposta	
Os dois grupos eram similares e recrutados da mesma população?	Não se aplica	Não se aplica
As exposições foram mensuradas de maneira semelhante de maneira a atribuir participantes tanto para o grupo de expostos quanto não expostos?	Não se aplica	Não se aplica
A exposição foi mensurada de maneira válida e confiável?	Sim	Sim
Os fatores de confusão foram identificados?	Indeterminado	Indeterminado
As estratégias para lidar com fatores de confusão foram determinadas?	Indeterminado	Indeterminado
Os grupos e participantes encontravam-se livres dos desfechos no início do estudo ou no momento da exposição?	Sim	Sim
Os desfechos foram mensurados de maneira válida e confiável?	Sim	Sim
O tempo de seguimento reportado foi adequado para a ocorrência dos desfechos?	Sim	Sim
O seguimento foi completo e, se não, as razões para perda de seguimento foram descritas e abordadas de maneira adequada?	Sim	Sim
As estratégias elaboradas para endereçar a perda de seguimento foram utilizadas?	Não	Sim
A análise estatística apropriada ao desenho do estudo foi utilizada?	Sim	Sim

Fonte: Adaptada e traduzida pelo autor de Aromataris (2020)

5.1.3 Análise estatística e desfechos

A avaliação dos desfechos tempo-dependente, como a sobrevida livre de progressão e sobrevida global foi comprometida pela ausência de um braço comparador nos estudos incluídos e por valores faltantes, como o número absoluto de eventos, o cálculo de HR ou erro padrão. Os dados extraídos podem ser encontrados na Tabela 4. Em ambos os estudos, a SLP e a SG foram apresentadas em porcentagens ao final de 5 anos de seguimento. Ghione (2018) não apresentaram dados de sobrevida livre de progressão e estimaram uma SG em 5 anos de 83,8% +/- 6,7 (IC 95%, 70,6 – 96,9%), enquanto Yahya e colaboradores relataram 53,6% (IC 95%, 25 – 75%) para SLP e 71,8% (IC 95%, 31 – 91%) para SG, ambos em 5 anos de seguimento (GHIONE et al., 2018; YAHYA et al., 2021).

Tabela 4 - Ferramenta de extração de dados

Citação	Desenho do estudo	Tamanho da amostra	Regimes de salvamento	Nº de linhas prévias de tratamento	SG em 5 anos, % (95% IC)	SLP em 5 anos, %	RG, %
Ghione 2018	Análise Retrospectiva	34	R-DHAP/Ox	1	83,8 +/- 6,7 (70,6 – 96,9)	***	91,3
Yahya 2021	Análise Retrospectiva	17	ICE DHAP GDP	1	71,8 (31 - 91)	53,6 (25 – 75)	100

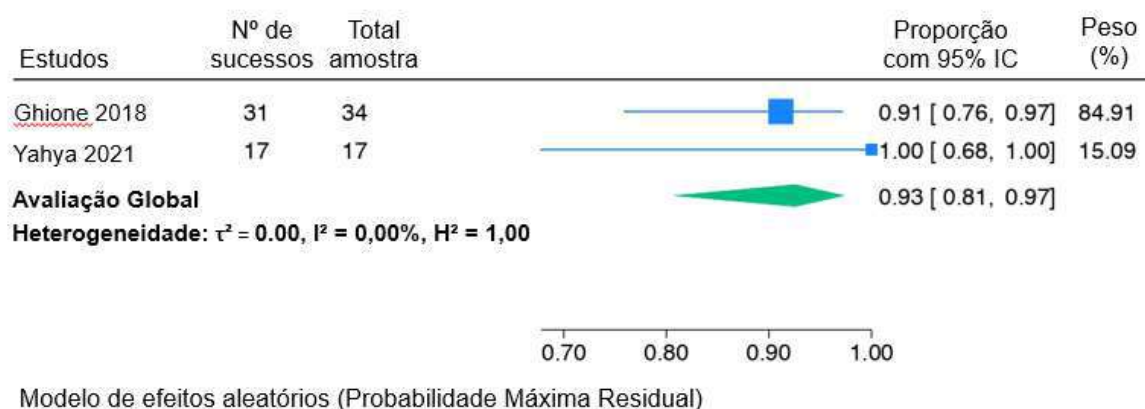
Fonte: Elaborada pelo autor

Abreviações: N° Número, SG Sobrevida global, SLP Sobrevida livre de progressão, RG Resposta global, IC Intervalo de Confiança, R-DHAP/Ox Rituximab, dexametasona, citarabina e cisplatina ou oxaliplatina, ICE Ifosfamida, etoposídeo, carboplatina, GDP Gemcitabina, dexametasona e cisplatina.

Em relação às taxas de resposta, Yahya (2021) relataram uma resposta global de 100% após regimes de resgate com doses intensificadas em pacientes previamente expostos a quimioimunoterapia em primeira linha contendo rituximabe. A avaliação de resposta parcial e completa foi feita 2 a 3 meses após QTAD e TCTH autólogo, afetando a análise do desfecho (YAHYA et al., 2021). Por sua vez, Ghione e colaboradores descreveram uma taxa de resposta global de 91,3% e uma taxa de resposta completa de 79,4% após o regime de salvamento R-DHAP/Ox, não fornecendo o número absoluto de eventos (GHIONE et al., 2018). Ainda que a falta desses dados descrevendo a incidência do evento “resposta global” levante suspeitas sobre vieses ocultos, decidimos realizar uma meta-análise de proporção

estimando o dado faltante através da multiplicação entre o dado percentual e o total de pacientes expostos no estudo previamente mencionado, arredondando o resultado encontrado para o número inteiro mais próximo e de menor valor. Os dados de heterogeneidade obtidos através dos testes de chi-quadrado ($p > 0,05$) e I^2 ($I^2 = 0\%$), utilizando-se do método de proporção de Freeman-Turkey para estimativa de efeitos e o modelo de efeitos aleatórios, denotam robustez e precisão. A análise pode ser encontrada na Figura 3.

Figura 3 - Meta-análise de proporção para resposta global



Fonte: Elaborada pelo autor

5.1.4 Graduando a recomendação (GRADE)

Após carregarmos os dados no software GRADEpro GDT, um sumário de achados foi elaborado com a metodologia GRADE de quantificação da certeza e nível de evidência (GUYATT et al., 2011). Apenas o desfecho resposta global foi acessado devido à melhor confiabilidade dos dados encontrados nos estudos. Os motivos que nos levaram a rebaixar o grau de evidência relacionado a cada tópico avaliado estão descritos na Figura 4, assim como os resultados encontrados e o grau de recomendação. A certeza dos achados foi definida como baixa devido a sérios riscos de vieses principalmente na seleção dos indivíduos analisados e alto grau de evidências indiretas, pois não houve comparação direta entre os desfechos inicialmente pretendidos.

Figura 4 - Recomendações com sistema GRADE

Avaliação de certeza dos achados							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Quimioterapia de salvamento com doses intensificadas	quimioterapia de salvamento com dose padrão	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Taxa de resposta global (seguimento: 60 meses)											
2	estudo observacional	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	48/51 (94.1%)	0/0	não estimável		⊕⊕○○ Baixa

CI: Confidence interval

Justificativas

a. Ambos os estudos foram coortes retrospectivas com tratamento escolhido a critério do médico assistente. Não houve menção à alocação aleatória ou ao cegamento dos participantes, pessoal e analistas de dados. A falta de dados (valores absolutos de ocorrência) relativos aos desfechos avaliados também suscitou preocupações. Além disso, as taxas de resposta completa e de resposta parcial foram analisadas em diferentes intervalos de tempo. Em um dos estudos, tais desfechos não foram avaliados após exposição ao tratamento pretendido, mas após submissão ao transplante autólogo de células-tronco.

b. Os estudos incluídos não comparam diretamente as intervenções pretendidas. Ambos os estudos são análises retrospectivas com intervenções de braço único, relatando experiência de centro ou experiência de grupo.

Fonte: Traduzido e adaptado pelo autor de Guyatt 2011.

6 DISCUSSÃO

O linfoma folicular recidivado precoce ou refratário primário ainda representa um desafio para o médico assistente. A identificação do tempo de recidiva como fator prognóstico, definindo um subgrupo de pacientes de alto risco, permitiu aos pesquisadores abordar especificamente esta questão (CASULO et al., 2015, 2022; SALLES et al., 2011). Casulo 2022 através da análise retrospectiva de 5225 pacientes incluídos em 13 ensaios clínicos randomizados internacionais, demonstrou que a variável POD24, na análise estratificada por performance-status e score clínico FLIPI além de ajustada por sexo, esteve associada a pior sobrevida global (HR, 4.85; IC 95%, 4,32-5,45; $p = 0.01$) (CASULO et al., 2022). A abordagem envolvendo quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas tem sido consistentemente apresentada na literatura como uma terapêutica viável e eficaz para o tratamento deste grupo de pacientes, sem consenso sobre qual regime de resgate serial ideal (CASULO et al., 2018; JURINOVIC et al., 2018). Nosso estudo mostra uma lacuna importante na literatura, uma vez que a falta de estudos comparativos randomizados bem desenhados avaliando diferentes abordagens dificulta o estabelecimento de recomendações.

Os regimes de resgate utilizados para tratamento de LF POD24 ou refratários primários geralmente são baseados na experiência do centro proponente e a maioria dos dados obtidos para apoiar esta decisão são derivados de estudos que avaliam pacientes com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) (LIGNON et al., 2010; UEDA et al., 2010). Embora dados de diferentes estudos, como o estudo LymphoCare e a análise retrospectiva do grupo alemão (abordando os ensaios clínicos GLSG 1996 e GLSG 2000), analisem os impactos do QTAD seguida de TCTH autólogo como tratamento de consolidação para os pacientes com LF POD24, não se encontra uma análise estratificada dos desfechos voltada para os regimes de salvamento em pacientes que apresentaram ETF e foram submetidos a QTAD seguido por TCTH autólogo (CASULO et al., 2018; JURINOVIC et al., 2018). Além disso, o momento da avaliação das taxas de resposta e de curvas de sobrevida variam entre a maioria dos estudos de centro único disponíveis na literatura.

Analisando os estudos encontrados a partir da busca estruturada, podemos identificar trabalhos que estratificam a avaliação de resposta ou sobrevida quanto à

variável “ser POD24” ou “submeter-se ao TCTH autólogo” e, raramente, encontramos a associação das duas variáveis para avaliação do desfecho. No primeiro caso, a inclusão de pacientes não elegíveis ao TCTH autólogo em coortes tratadas por esquemas de quimioterapia dose padrão, pode induzir a um viés de seleção, reduzindo os efeitos atribuíveis à toxicidade dos regimes dose-intensivos nesse grupo de pacientes e afetando desfechos que avaliem sobrevida. Muntañola (2020) avaliou retrospectivamente uma coorte de 80 pacientes diagnosticados com LF POD24 em diversos centros do grupo GELCAB (em catalão, *Grup d’Estudi de Limfomes de Catalunya i Balears*) e tratados com R-ESHAP, incluindo 17 pacientes que apresentaram transformação histológica agressiva à biópsia na recaída (MUNTAÑOLA et al., 2020). O número de ciclos da terapia proposta estava a critério do médico assistente. Aproximadamente 85% desses pacientes foram diagnosticados em estágio avançado de acordo com os critérios de Lugano modificados. Os pacientes com transformação histológica agressiva no diagnóstico da recidiva foram excluídos da primeira análise de resposta. Não houve diferença significativa entre os pacientes diagnosticados com LF POD24 e aqueles não-POD24 em termos de resposta global (RG 72% contra 93%, respectivamente; $p = 0,109$). Quando a eficácia do regime de R-ESHAP foi avaliada sob a ótica de resposta à primeira linha, aqueles que se mostraram quimiossensíveis ao esquema de tratamento inicial, atingindo RC ou RP, obtiveram melhores taxas de RC ao regime de salvamento do que os pacientes considerados quimiorrefratários. Dos 80 pacientes analisados, 65 foram submetidos a rituximabe em primeira linha, não sendo definidos quantos desses foram recaídos precoces. A decisão por submeter os pacientes ao TCTH autólogo estava diretamente vinculada ao alcance de ao menos resposta parcial ao regime de salvamento, englobando tanto pacientes com recaídas precoces quanto recaídas tardias e influenciando as análises de sobrevida derivadas do grupo (MUNTAÑOLA et al., 2020). Por sua vez, Jiménez-Ubieto (2017, 2018) avaliou de maneira retrospectiva o registro do grupo GELTAMO (em espanhol, *Grupo Español de Linfomas y Transplantes de Medula Óssea*) envolvendo pacientes com diagnóstico de POD24 que foram submetidos ao TCTH autólogo como terapia de consolidação após quimioterapia de resgate, tendo sido eles expostos ou não ao rituximabe em primeira linha (JIMÉNEZ-UBIETO et al., 2017, 2018). Apesar de ser possível avaliar quantos pacientes foram submetidos a quais regimes de quimioterapia de salvamento, quando levamos em consideração toda a coorte -

incluindo pacientes POD24 e não-POD24 -, os dados estratificados de resposta ou sobrevida por esquema de tratamento não foram obtidos, mesmo após contato com os autores.

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática que aborda a questão dos regimes de resgate antes da terapia com QTAD seguida por TCTH autólogo em pacientes com linfoma folicular graus 1 a 3A com recaída em menos de 24 meses da primeira linha de tratamento. Nossos resultados, embora apresentados de forma narrativa, sugerem que o tratamento citorredutor com esquemas de quimioterapia com doses intensificadas é eficaz em pacientes com diagnóstico de LF POD24, expostos previamente a rituximabe em regimes de primeira linha, induzindo altas taxas de resposta global e sobrevida global em longo prazo. Além disso, a adição de rituximabe aos regimes de dose intensiva em segunda linha nesse contexto não pareceu impactar a taxa de resposta global nem a sobrevida global após QTAD seguida por TCTH autólogo. Este dado vai ao encontro dos resultados apresentados pelo grupo alemão, contrastando com os dados apresentados pelo estudo do grupo francês, no qual, apesar de não analisar especificamente os pacientes com LF POD24, a adição de rituximabe aos esquemas de salvamento garantiu maior sobrevida global aos participantes que também foram submetidos a QTAD seguida por TCTH autólogo (SEBBAN et al., 2008). É importante salientar que todos os pacientes incluídos no referido estudo eram virgens de uso de rituximabe.

Em relação à sobrevida global, ambos os estudos incluídos foram consistentes com os dados apresentados na literatura. Jurinovic (2018) demonstrou uma SG em 5 anos de 77% para pacientes com LF POD24 submetidos a QTAD seguido por TCTH autólogo independentemente do regime de salvamento utilizado, desde que houvesse quimiossensibilidade, enquanto *Manna et al. (2019)* relataram uma SG de 87,9% no mesmo contexto (MANNA et al., 2019).

Quanto às limitações do presente estudo, podemos destacar um possível viés de seleção envolvendo os estudos incluídos, uma vez que é uma prática clínica selecionar pacientes com melhores condições clínicas para receber imunoquimioterapia com doses intensivas, bem como serem submetidos a QTAD seguida por TCTH autólogo (JURINOVIC et al., 2018). Portanto, embora esses pacientes apresentem perfil clínico de alto risco, as características basais podem favorecer um tratamento mais intensivo, impactando no desfecho.

A análise de certeza e grau de evidência da recomendação pelo sistema GRADE levantou sérias questões quanto a presença de evidências indiretas, principalmente relacionada a falta de um braço comparador nos trabalhos incluídos, e risco de vieses importantes como o viés de seleção e viés de dados faltantes. Em relação à precisão dos resultados obtidos, decidimos graduá-los como precisos apesar da amostra pequena. Isso se deve a taxa de ocorrência do evento “resposta global” que foi considerada alta em relação à população exposta, e o intervalo de confiança encontrado na meta-análise de proporções que se mostrou estreito. Ainda, a população escolhida para análise é escassa na literatura. Essa escassez pode ser confirmada pelo baixo número de trabalhos avaliando a população-alvo e o número de indivíduos envolvidos na análise daqueles que a fazem. Outras limitações são o tamanho pequeno da amostra e o desenho dos estudos incluídos, com possibilidades de viés de memória e achados ao acaso.

Apesar das limitações apresentadas nos parágrafos anteriores, a natureza original do estudo e a necessidade por terapias otimizadas para um grupo de pacientes com alto risco clínico, além dos quesitos econômicos que envolvem retratamentos com períodos curtos entre eles, favorece a recomendação da utilização dos regimes dose intensificados no tratamento desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

Em resumo, nossa revisão sistemática contribui para o tema emergente de abordagens terapêuticas otimizadas para pacientes diagnosticados com linfoma folicular recidivante precoce e é o primeiro estudo de nosso conhecimento que aborda esta questão de forma sistemática. Nossos dados sugerem que regimes de resgate com doses intensificadas acrescidos ou não de rituximabe são uma alternativa viável para tratamento de segunda linha em pacientes com diagnóstico de LF POD24 e pré-expostos a rituximabe em primeira linha que são elegíveis ao tratamento de consolidação com QTAD seguido por TCTH autólogo.

REFERÊNCIAS

- ALAGGIO, R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1720–1748, 2022.
- ARDESHNA, K. M. 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**, v. 362, n. 9383, p. 516–522, 2003.
- AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **Systematic review of qualitative evidence**. [s.l: s.n.].
- BACHY, E. et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. **Blood**, v. 132, n. 1, p. 49–58, 2018.
- BARR, P.M. et al. Trial-in-progress: randomized phase II trial in early relapsing or refractory follicular lymphoma (NCT#03269669): SWOG S1608. **Blood**, v. 138, p. 2425 (Supplement 1), 2021.
- BATLEVI, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. **Blood Cancer Journal**, v. 10, n. 7, 2020.
- BELADA, D. et al. Epcoritamab with rituximab + lenalidome (R2) provides durable responses in high-risk follicular lymphoma, regardless of POD24 status. **Hematol Oncol**, v. 41, p. 125-127 (Supplementary 2), 2023.
- BUSKE, C. 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**, v. 108, n. 5, p. 1504–1508, 2006.
- CASULO, C. 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. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 23, p. 2516–2522, 2015.
- CASULO, C. 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. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 6, p. 1163–1171, 2018.
- CASULO, C. et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. **BLOOD**, v. 139, n. 59th Annual Meeting and Exposition of the American-Society-of-Hematology (ASH), p. 1684–1693, 2022.
- CHESON, B. D. et al. Report of an international workshop to standardize response

criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. **J Clin Oncol**, v. 17, n. 4, p. 1244, 1999.

CHESON, B. D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 27, p. 3059–3067, 2014.

CHESON, B. D. 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. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 22, p. 2259–2266, 2018.

COSTA, A. et al. Meta-análises em medicina dentária. Serviço de bioestatística e informática médica. Disciplina de introdução à medicina 2004 e 2005. Universidade de Lisboa, 2005.

CREE, I. A. et al. Counting mitoses: SI(ze) matters! **Modern Pathology**, v. 34, n. 9, p. 1651–1657, 2021.

CREE, I. A. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. **Leukemia**, v. 36, n. 7, p. 1701–1702, 2022.

DATASUS. tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em dezembro 2023.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer: An overview of 61 randomized trials among 28 896 women. *N Engl J Med*, v. 319, p. 1681–1692, 1988

FALCHI, L.; VARDHANA, S.A.; SALLES, G.A. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*, v. 141, n. 5, p. 467-480, 2023.

FEDERICO, M. et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the fondazione italiana linfomi. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 12, p. 1506–1513, 2013.

FISHER, R. L. et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 33, p. 8447–8452, 2005.

FLINN, I. W. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: The BRIGHT study. **Blood**, v. 123, n. 19, p. 2944–2952, 2014.

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**, v. 104, n. 10, p. 3064–3071, 2004.

FOWLER, N.H. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. **Nat Med**, v. 28, n. 2, p. 325–332, 2022.

FREEMAN, C. L. et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. **Blood**, v. 134, n. 9, p. 761–764, 2019.

FRIEDBERG, J. W. et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: Results from a phase II multicenter, single-agent study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 2, p. 204–210, 2008.

GHIONE, P. et al. A retrospective study of R-DHAP/Ox for early progressing follicular lymphoma. **BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY**, v. 183, n. 5, p. 828–831, 2018.

GUADAGNOLO, B. A. et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 64, n. 3, p. 928–934, 2006.

GUIMARÃES ROSA, J. Grande sertão: veredas. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1956

GUYATT, G. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p. 383–394, 2011.

HUET, S. et al. Evaluation of Clinicogenetic Risk Models for Outcome of Follicular Lymphoma Patients in the Prima Trial. **Hematological Oncology**, v. 35, n. S2, p. 96–97, 2017.

JACOBSEN, E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 12, p. 1638–1651, 2022.

JACOBSON, C.A. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. **Lancet Oncol**, v. 23, n. 1, p. 91–103, 2022.

JIMÉNEZ-UBIETO, A. et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. **BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION**, v. 23, n. 10, p. 1631–1640, 2017.

JIMÉNEZ-UBIETO, A. et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. **HEMATOLOGICAL ONCOLOGY**, v. 36, n. 5, p. 765–772, 2018.

JURINOVIC, V. 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. **BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION**, v. 24, n. 6, p. 1172–1179, 2018.

LEONARD, J. P. et al. AUGMENT: A Phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 14, p. 1188–1199, 2019.

LIGNON, J. et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-hodgkin lymphoma. **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 10, n. 4, p. 262–269, 2010.

LUIZ, A.J.B. Meta-análise: definição, aplicações e sinergia com dados espaciais. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, Brasília, v. 19, n. 3, p. 407 - 428, 2002.

MANNA, M. et al. Autologous transplantation improves survival rates for follicular lymphoma patients who relapse within two years of chemoimmunotherapy: a multi-center retrospective analysis of consecutively treated patients in the real world. **Leukemia & lymphoma**, v. 60, n. 1, p. 133–141, jan. 2019.

MARCUS, R. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. **Blood**, v. 105, n. 4, p. 1417–1423, 2005.

MARCUS, R. et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 14, 2017.

MARTINELLI, G. et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 29, p. 4480–4484, 2010.

MARTINEZ, E.Z. Meta-análise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 40, n. 2, p. 223 - 235, 2007.

METTER, G. E. et al. Morphological subclassification of follicular lymphoma: Variability of diagnoses among hematopathologists, a collaborative study between the Repository Center and Pathology Panel for Lymphoma Clinical Studies. **Journal of Clinical Oncology**, v. 3, n. 1, p. 25–38, 1985.

MIR, F. et al. Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. **Blood**, v. 135, n. 15, p. 1214–1218, 2020a.

MIR, F. et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 12, p. 1503–1510, 2020b.

MORSCHHAUSER, F. et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 10, p. 934–947, 2018.

MORSCHHAUSER, F. et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. **The Lancet Haematology**, v. 6, n. 8, p. e429–e437, 2019.

MUNN, Z. et al. The development of software to support multiple systematic review types: The Joanna Briggs Institute System for the Unified Management, Assessment and Review of Information (JBI SUMARI). **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 17, n. 1, p. 36–43, 2019.

MUNTAÑOLA, A. et al. Results of R-ESHAP as salvage therapy in refractory/relapsed follicular lymphoma: a real-world experience on behalf of GELCAB group. **ANNALS OF HEMATOLOGY**, v. 99, n. 7, p. 1627–1634, 2020.

NOOKA, A. K. et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the national lymphocare study (NLCS): A prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 2, p. 441–448, 2013.

NOVELLI, S. et al. Odronextamab in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma (FL) grade 1-3A: results from a prespecified analysis of the pivotal phase II study ELM-2. **Hematol Oncol**, v. 41, p.121-122 (Supplementary 2), 2023.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PETRIE A.; SABIN C. Compêndio de estatística médica. Lisboa: Instituto Piaget, 2001.

PISSINI, C.F. Aplicações em meta-análise sob um enfoque bayesiano usando dados médicos. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

PRESS, O. W. et al. A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine-tositumomab. **Clinical Cancer Research**, v. 19, n. 23, p. 6624–6632, 2013.

RIMSZA, L. M. et al. Impact of histological grading on survival in the SWOG S0016 follicular lymphoma cohort. **Haematologica**, v. 103, n. 4, p. e151–e153, 2018.

RIVAS-DELGADO, A. et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. **British Journal of Haematology**, v. 184, n. 5, p. 753–759, 2019.

RUMMEL, M. J. 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. **The Lancet**, v. 381, n. 9873, p. 1203–1210, 2013.

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. **The Lancet**, v. 377, n. 9759, p. 42–51, 2011.

SEBBAN, C. et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: A GELA study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 21, p. 3614–3620, 2008.

SEHN, L.H. et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥ 2 prior therapies: updated analysis of a pivotal phase II study. **Hematol Oncol**, v. 41, p. 122-125 (Supplementary 2), 2023.

SOLAL-CÉLIGNY, P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index. **Blood**, v. 104, n. 5, p. 1258–1265, 2004.

STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ (Online)**, v. 355, p. 4–10, 2016.

TILLY, H. et al. Lenalidomide in combination with R-CHOP (R2-CHOP) as first-line treatment of patients with high tumour burden follicular lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 study. **The Lancet Haematology**, v. 5, n. 9, p. e403–e410, 2018.

TROTMAN, J.; PETTITT, A. R. Is it time for PET-guided therapy in follicular lymphoma? **Blood**, v. 139, n. 11, p. 1631–1641, 2022.

UEDA, K. et al. Efficacy and safety of modified rituximab-ESHAP therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma. **Journal of Chemotherapy**, v. 22, n. 1, p. 54–57, 2010.

WAHLIN, B. E. et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. **British Journal of Haematology**, v. 156, n. 2, p. 225–233, 2012.

WALLACE, D.; CASULO, C. Early Progressing Follicular Lymphoma. **CURRENT ONCOLOGY REPORTS**, v. 23, n. 12, 2021.

YAHYA, A. et al. Does Up-front Autologous Stem-Cell Transplantation at First Relapse Improve Outcome in Transplant-Eligible Follicular Lymphoma Patients Whose Disease Relapses Within 24 Months? **Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia**, v. 21, n. 4, p. e423–e427, 2021.

YOUNES, A. et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). **Annals of Oncology**, v. 28, n. 7, p. 1436–1447, 2017.

YUSUF S. et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of

the randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis*, v. 17, p. 335 - 371, 1985.

ZELENETZ, A. D. et al. Non-Hodgkin's lymphomas: Clinical practice guidelines in oncology. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 9, n. 5, p. 484–560, 2011.