



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 1051, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014.

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Linfoma Folicular.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o linfoma folicular no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública nº 8/ SAS/MS, de 5 de maio de 2014; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo a esta Portaria, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Linfoma Folicular.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral de linfoma folicular, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Ministério da Saúde

Secretaria de Atenção à Saúde

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do linfoma folicular.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Os procedimentos criados com a publicação desta Portaria serão publicados em portaria específica.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS EM ONCOLOGIA

LINFOMA FOLICULAR

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada em 30/11/2013 uma busca na base eletrônica Medline, acessada via PubMed, utilizando os descritores de interesse para linfoma folicular ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]). Pesquisa adicional não identificou outros artigos relevantes em consultas às bases LILACS e HTA/Biblioteca Cochrane usando o termo "linfoma folicular" ("lymphoma, follicular").

Entre 186 artigos encontrados e selecionados para revisão, foram incluídos 97 estudos clínicos e revisões sistemáticas e não foram considerados 36 artigos sobre medicamentos não registrados no pela ANVISA; 24 artigos sobre doenças fora do escopo destas Diretrizes, 20 artigos sobre pesquisas epidemiológicas sem cunho diagnóstico ou terapêutico; 7 revisões narrativas ou estudos opinativos; e 2 estudos de ciência básica ou pré-clínica. Foram ainda consultados artigos clássicos sobre a epidemiologia e história natural da doença. No total, 119 referências foram utilizadas e acrescidas três publicações do Ministério da Saúde: incidência do câncer no Brasil, versão nacional da classificação de tumores malignos e recomendação da CONITEC sobre rituximabe no linfoma folicular, todas devidamente referidas nestas Diretrizes.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

2. INTRODUÇÃO

Os linfomas não Hodgkin (LNH) respondem por cerca de 2,5% de todos os tumores malignos diagnosticados no Brasil, excluindo-se o câncer de pele não melanótico de pele [1]. O número estimado de casos novos da doença em 2014, no Brasil, é de 9.790, com distribuição equilibrada por gênero (razão de masculinidade de 1,02). Inexistem dados nacionais sobre a prevalência dos diferentes subtipos de LNH, mas estatísticas internacionais dão conta que entre 22% e 40% dos LNH são linfomas foliculares (LF), dependendo do sistema usado para classificá-los (22% utilizando a classificação REAL), com idade ao diagnóstico entre 60 e 65 anos [2]. Dados de registros de base populacional nos Estados Unidos indicam que a incidência anual do LF aumentou 0,5% ao ano entre 1992 e 2001, com estimativa de incidência de 3,18 casos/100.000 pessoas-ano [3].

O LF é uma doença indolente, recidivante e de evolução crônica. A maior parte dos doentes (90%) se apresenta ao diagnóstico com doença avançada, mas a taxa de sobrevivência global (SG) em 5 anos alcança 72%-77% e a sobrevivência média é de cerca de 8-10 anos [4-6]. As manifestações clínicas podem incluir febre, sudorese noturna, perda ponderal, fadiga e massa em topografia de cadeia de linfonodos, bem como falência da hematopoese. Muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos ao diagnóstico. A doença é considerada incurável, exceto em poucos casos de pacientes diagnosticados em estágio inicial.

A história natural do LF é heterogênea, e os pacientes apresentam caracteristicamente períodos de remissão com duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão da doença necessitam tratamento antineoplásico. Alguns pacientes têm doença indolente que apresenta pouca ou nenhuma progressão ao longo de várias décadas. A presença de linfadenopatia (linfonodomegalia) é variável, e os pacientes podem apresentar remissões espontâneas e prolongadas [4]. Assim, certos pacientes podem permanecer em seguimento por período variável, sob observação clínica, e mesmo nunca



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

necessitarem de radioterapia ou de um tratamento sistêmico (quimioterapia). Em contraste, ao longo dos anos, 20%-30% dos pacientes falecem devido a transformação de sua doença para linfoma de alto grau ou por complicações clínicas decorrentes do LF [7].

Os objetivos do cuidado do doente com LF são reduzir o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, menos comumente, a finalidade curativa. A cada sucessiva recidiva e re-tratamento, os períodos livres de progressão da doença e a sobrevida diminuem. Índices prognósticos podem ajudar a discriminar grupos de doentes com riscos diferentes para evolução desfavorável, auxiliando a decisão terapêutica. Opções de tratamento sistêmico de primeira linha para doentes sintomáticos incluem quimioterapia com agente único ou a combinação de agentes alquilantes, com ou sem corticoesteróide. Esquemas poliquimioterápicos com rituximabe também são opções para tratamento de primeira linha. O tratamento de doentes com doença recorrente ou refratária consiste em poliquimioterapia, muitas vezes contendo antraciclina ou análogos nucleosídeos. Doentes que respondem ao tratamento de segunda linha podem ser candidatos a intensificação de dose da terapia antineoplásica, com resgate por transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo, ou a transplante de medula óssea alogênico após condicionamento de intensidade reduzida.

A assistência integral ao doente com LF requer que toda decisão terapêutica em um caso específico seja preferencialmente parte de um plano de cuidado de longo prazo, definido após análise de todas as evidências clínicas, laboratoriais, radiológicas (de imagem) e patológicas da doença. Sabe-se que muitas modalidades terapêuticas estão disponíveis, mas o uso de algumas delas pode comprometer futuras escolhas, por exemplo, o emprego de análogos de nucleosídeos e a coleta de células-tronco autólogas. Também deve ser ponderado o risco de complicações no longo prazo, tais como infertilidade, cardiotoxicidade, síndromes mielodisplásicas e outros cânceres secundários, dada a sobrevivência cada vez mais prolongada de muitos pacientes [8,9].



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C82.0 Linfoma não-Hodgkin, pequenas células clivadas, folicular.

C82.1 Linfoma não-Hodgkin, misto, de pequenas e grandes células clivadas, folicular.

C82.2 Linfoma não-Hodgkin, grandes células, folicular.

C82.7 Outros tipos de linfoma não-Hodgkin, folicular.

C82.9 Linfoma não-Hodgkin, folicular, não especificado.

4. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

O diagnóstico é baseado na histopatologia, preferencialmente pelo estudo de material obtido por uma biópsia excisional de linfonodo, inclusive com exame de imuno-histoquímica. Mesmo que as células do LF possam ser detectadas em espécimes de citologia [10], sendo possível confirmação da origem clonal por reação em cadeia da polimerase (PCR) e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou por citometria de fluxo em alguns casos, a aspiração com agulha fina não é um método diagnóstico apropriado. Todos os casos de LF exigem um diagnóstico histopatológico para se classificar o tumor e para excluir a transformação da doença para outro padrão celular de linfoma, como o difuso de grandes células B ou o linfoblástico.

4.1 - Morfologia

O LF é uma neoplasia de células B, derivadas de células de centros germinativos (fóliculo). Os linfonodos acometidos mostram a substituição da arquitetura normal por folículos neoplásicos de tamanho uniforme, pobres em macrófagos e com zonas do manto mal formadas. Centros germinais reativos contêm uma mistura de centroblastos e centrócitos organizados em zonas bem definidas, enquanto que os centros germinativos no LF contêm uma população monomórfica, geralmente de centrócitos, e carecem de qualquer evidência de zoneamento. O LF pode apresentar



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

padrão histológico focalmente folicular, folicular e difuso, ou mesmo completamente difuso [11]:

– Padrão folicular: arquitetura com predomínio (acima de 75%) de arranjos foliculares;

– Padrão folicular e difuso: arranjos foliculares em 25% e 75% do tecido;

– Padrão focalmente folicular: arranjos foliculares em menos de 25% do tecido;

– Padrão difuso: ausência de arranjos foliculares no tecido.

As células entre os folículos formam o componente interfolicular do LF [12]. Estas células são normalmente pequenos centrócitos e podem mostrar diferença fenotípica em relação às células neoplásicas dentro dos folículos. Cerca de metade de todos os casos de LF apresentam acometimento da medula óssea ao diagnóstico [13], normalmente constituído por agregados de tecido linfóide paratrabecular, com células exibindo a morfologia das células do centro folicular.

4.2 – Imuno-histoquímica

O exame imuno-histoquímico das células tumorais é positivo em praticamente todos os casos na superfície celular para CD19, CD20, CD10 e a imunoglobulina monoclonal, bem como há expressão citoplasmática de proteína Bcl-2. Os linfócitos centrofoliculares normais expressam marcadores de linhagem de células B e os antígenos CD10 e Bcl-6, mas são Bcl-2 negativos. O componente interfolicular do LF [12] e a doença na medula óssea muitas vezes apresentam baixa expressão ou perda destes marcadores. A arquitetura folicular pode ser confirmada pela identificação da rede de células dendríticas foliculares subjacente marcadas com o CD21. O LF de alto grau (grau 3) pode perder a expressão de CD10 e Bcl-2, embora permaneça com a marcação do BCL6 [14].

4.3 - Exames moleculares

No nível molecular, o LF apresenta uma translocação genética característica, que recoloca o gene anti-apoptose BCL2 de modo adjacente a um gene promotor de imunoglobulinas, o que conduz à superexpressão da proteína Bcl-2. Esta translocação



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

cromossômica $t(14;18)(q32;q21)$ é vista em cerca de 90% dos casos [15] e pode ser detectada por PCR ou por FISH utilizando uma sonda para o gene BCL2 [16]. Em alguns casos, especialmente no LF grau 3, pode haver uma translocação alternativa envolvendo o gene BCL6 [17,18], cuja detecção não é essencial para o planejamento terapêutico.

4.4 - Classificação histopatológica e diagnóstico diferencial

Embora o LF seja normalmente disseminado no momento do diagnóstico e indolente na sua evolução clínica, tem sido reconhecido que a agressividade clínica e o risco de transformação para linfoma difuso de grandes células B (LDGC-B) aumentam proporcionalmente com o número de centroblastos (“células grandes”) e a fração de células em proliferação. Assim, o LF é classificado, para fins de planejamento terapêutico e prognóstico, com base no número de centroblastos presentes no espécime patológico: LF grau 1-2, até 15 centroblastos por campo de maior aumento; grau 3A, acima de 15 centroblastos, centrócitos presentes; e grau 3B, acima de 15 centroblastos, ausência de centrócitos [11]. O LF grau 3B apresenta perfil genético, imunofenotípico e comportamento clínico tais que podem ser considerados como variante folicular do LDGC-B [17,19].

A classificação por estes critérios pode apresentar problemas em alguns casos. A identificação histológica de centroblastos nem sempre é simples; a contagem do número absoluto de centroblastos de um campo de alta potência $\times 40$, em 10 folículos, é morosa e propensa a erro. Casos difíceis incluem aqueles com morfologia atípica, aqueles que não possuem uma arquitetura folicular e em que a imunexpressão de BCL2 é negativa. Biópsias por agulha podem obter espécimes que consistem apenas de áreas difusas do LF ou predominantemente do componente interfolicular. Assim, é recomendável que os casos sejam submetidos a revisão central de rotina por perito em hematopatologia.

O diagnóstico diferencial do LF inclui a doença/linfoma de Hodgkin (DH) com predominância linfocitária, linfoma leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma de



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

células do manto (LCM) e linfoma de zona marginal (LZM). Os nódulos linfocitários na DH podem conter linfócitos pequenos e dispersos, em vez de apresentar células centrofoliculares. A LLC cursa com infiltrados linfocitários B que são CD5, CD23 e CD10 positivos e negativos para BCL6. O LCM tem uma aparência monomórfica, e as células expressam CD5 e ciclina D1. O LZM nodal pode infiltrar os folículos pré-existentes, podendo ser necessário o uso de métodos moleculares para se excluir uma translocação BCL2 [20]. O LF em áreas extranodais pode formar lesões linfoepiteliais [21], assemelhando-se ao tecido linfóide associado à mucosa (MALT), lembrando-se ainda que o linfoma MALT pode apresentar áreas de proliferação de células dendríticas foliculares, que podem mimetizar o LF, mas o linfoma MALT é CD10 e BCL6 negativo, e não apresenta translocação envolvendo BCL2 aos métodos moleculares [22].

5. AVALIAÇÃO E ESTADIAMENTO

A avaliação após o diagnóstico de LF deve permitir a determinação do estágio tumoral, pela correta identificação dos sítios e volumes de doença, e a aplicação de sistemas de escores prognósticos, que fornecem uma base racional para o tratamento.

O exame da medula óssea é considerado essencial na avaliação e estadiamento do LF, bem como, oportunamente, após a terapia. A infiltração linfocitária paratrabecular está normalmente associada com o LF, mas também tem sido descrita nos casos LZM e LCM. No entanto, estas doenças apresentam estruturas foliculares com centro germinativo normal [23]. A positividade para CD10 e Bcl-2 nos folículos descarta o LZM e negatividade para CD5 e ciclina D1 afasta LCM. É importante observar o padrão folicular e paratrabecular do acometimento medular pelo LF, e a presença de pequenos agregados linfóides no interstício, na ausência de envolvimento paratrabecular, denota uma natureza benigna [24].

5.1 - Estadiamento

O estadiamento clínico do LF é realizado pelos critérios de Ann Arbor (os adotados pela Classificação TNM/UICC - União Internacional Contra o Câncer),



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

modificados na conferência de Cotswolds, que mantém o agrupamento clínico e patológico em quatro estágios (Ann Arbor/TNM) e inclui informações sobre o significado prognóstico da doença volumosa (indicado por uma designação X) e do acometimento de um sítio ou órgão extralinfático (indicado por uma designação E). As designações A e B indicam a ausência ou a presença de sintomas constitucionais, respectivamente, e que se correlaciona com a resposta ao tratamento e prognóstico [25]:

– Estágio I: doença restrita a uma única cadeia de linfonodos (I) ou a único órgão ou localização extralinfática (IE);

– Estágio II: doença acomete duas ou mais cadeias de linfonodos no mesmo lado do diafragma (II) ou acometimento localizado de um único órgão ou localização extralinfática e seu(s) linfonodo(s) regional(ais), com ou sem acometimento de outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma (IIE);

– Estágio III: doença acomete cadeias de linfonodos em ambos os lados do diafragma (III), que pode também ser acompanhado pelo acometimento localizado de um órgão ou localização extralinfática relacionada (IIIE), ou acometimento do baço (IIIS), ou de ambos (IIIE+S);

– Estágio IV: doença acomete um ou múltiplos sítios extralinfáticos, com ou sem acometimento linfonodal associado, ou acomete uma área extranodal com acometimento linfonodal não regional;

– Descritor X: presença de massa tumoral maior que 10 centímetros;

– Descritor E: acometimento extranodal por contiguidade ou único local isolado da doença extranodal;

– Descritor A ou B: ausência (A) ou presença (B) de sintomas “B” - perda inexplicada de peso maior que 10%, febre inexplicada e sudorese noturna.

5.2 – Estratificação prognóstica

Na avaliação clínica dos doentes é útil computar o Índice Prognóstico Internacional do LF (FLIPI), obtido a partir de cinco variáveis associadas com maus



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

resultados clínicos em um estudo multicêntrico de 1.795 casos novos de LF diagnosticados entre 1985 e 1992 [26]. São fatores de risco (1 ponto para cada variável presente):

- Idade acima de 60 anos;
- Estágio III ou IV;
- Nível de hemoglobina menor que 12 g/dL;
- Nível de desidrogenase láctica (DHL) acima do limite superior da normalidade;

e

- Presença de quatro ou mais sítios nodais de doença.

As seguintes categorias de risco foram descritas com o uso do escore FLIPI:

- Baixo risco (escore 0 ou 1) – taxa de SG em 10 anos estimada em 70%;
- Risco intermediário (escore 2) – sobrevida em 10 anos de 50%; e
- Alto risco (escore 3, 4 ou 5) – sobrevida em 10 anos de 35%.

Outros modelos prognósticos podem ser usados, como o escore FLIPI2, que propõe a substituição dos fatores estágio tumoral, nível de DHL e número de sítios nodais do escore FLIPI pela dosagem de beta-2 microglobulina, infiltração de medula óssea e maior diâmetro linfonodal, [27]. Mesmo tendo sido elaborado a partir de dados clínicos de doentes tratados antes da introdução do rituximabe [28], o escore FLIPI permanece com capacidade de discriminação prognóstica para pacientes que receberam esquemas de quimioterapia com esse medicamento, como o R-CHOP [29,30].

5.3 – Exames complementares

Tomografia computadorizada (TC)

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de eleição para avaliar a extensão da doença no LF [31]. O exame por TC deve incluir o pescoço, tórax, abdome e pelve e se estender a partir da base do crânio para a sínfise púbica. Imagem do sistema nervoso central não é realizada rotineiramente. O exame requer a administração oral de contraste para diferenciar entre alças intestinais e massas nodais abdominais e



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

entre os vasos sanguíneos e os nódulos linfáticos, podendo aumentar a sensibilidade para a detecção de doença extranodal no fígado e no baço. A TC pode ser usada para identificar o tipo de lesão mais apropriado para biópsia e para auxiliar o radiologista na localização de lesões durante biópsias percutâneas por agulha. Assim, TC de pescoço, tórax, abdome e pelve, com uso de contraste oral e intravenoso sempre que não haja contra-indicação médica, devem ser realizadas após o diagnóstico, para estadiamento.

Ressonância magnética (RM)

A RM é a imagem de escolha quando há suspeita de acometimento do sistema nervoso central (SNC) por LF, incluindo o cérebro, medula espinhal e leptomeninges, casos em que se faz necessário complementar pelo exame citológico do líquido. Infiltração do SNC por LF clinicamente manifesta é um evento incomum, tardio na história natural da doença, ocorrendo em até 3% dos casos [32,33]. O uso de contraste intravenoso (gadolínio) aumenta a sensibilidade do exame e deve ser considerado em doentes com um elevado risco de doença no sistema nervoso central e em que uma RM foi negativa [34].

Ultra-sonografia (US)

A US é de valor limitado no estadiamento de LF. Ela permite avaliar linfonodomegalia cervical, em torno do eixo celíaco, hilo esplênico, porta hepática e nas regiões inguinais, podendo demonstrar doença no fígado e no baço. No entanto, todo o retroperitônio, mediastino e espaço retrofaríngeo não podem ser avaliados.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)

A imagenologia funcional pela tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluorodeoxiglicose (PET-CT) é uma técnica que pode substituir o uso da TC no estadiamento de doentes com LF [35]. Há evidências de que a maioria dos sítios de doença no LF é visualizada no PET-CT, independentemente do grau histopatológico, o que pode permitir, em comparação com TC, maior precisão na definição da extensão da doença nodal e a detecção de locais inesperados de acometimento extranodal [36,37]. No entanto, permanece indefinido o significado clínico de sítios exíguos de



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

doença encontrados com o PET-CT, mas não à TC [38]. O método tem um valor limitado para a detecção de LF na medula óssea e não substitui para esta finalidade a biópsia deste tecido [36,39,40], bem como não permite avaliar acometimento intestinal, dada a captação de glicose pelo tecido normal deste órgão [40]. Portanto, os resultados do PET-CT não devem ser usados exclusivamente para decisões sobre o tratamento. O exame presta-se ainda para avaliar a presença de doença residual após o tratamento, condição que confere um pior prognóstico ao doente [41].

Exames laboratoriais

Outros exames complementares auxiliam o planejamento terapêutico, sendo requisitos para o estadiamento e pontuação de escores prognósticos ou parte da boa prática clínica, permitindo a detecção de condições clínicas relevantes relacionadas ao paciente e comorbidades específicas, e incluem [27,42,43]:

- Avaliação do padrão de doença cardíaca, respiratória ou outra condição clínica relevante, para determinar a aptidão do paciente para um tratamento específico;

- Hemograma, se possível com imunofenotipagem por citometria de fluxo quando houver linfocitose;

- Bioquímica sérica: ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, ácido úrico e fosfato, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas, gamaglutamiltransferase e desidrogenase láctica (DHL);

- Dosagem sérica de beta-2 microglobulina, imunoglobulinas e quantificação da banda monoclonal se presente;

- Testes sorológicos para a hepatite B e C;

- Teste sorológico para HIV;

- Teste de gravidez, nas mulheres em idade fértil.

Exames citogenéticos ou moleculares de medula óssea não devem ser considerados na rotina, mas podem ser úteis onde houver incerteza diagnóstica.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade de 18 ou mais anos.
- Diagnóstico definitivo de linfoma folicular.

Doentes com LF menores de 18 anos devem ser avaliados e tratados segundo protocolos institucionais de oncopediatria.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Doentes adultos com diagnóstico de LF devem ser atendidos em hospitais habilitados na alta complexidade em oncologia e que possuam porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento laboratorial.

8. TRATAMENTO

As opções terapêuticas diferem segundo a classificação histológica do tumor, visto que o LF grau 3B comporta-se biologicamente como o linfoma difuso de grandes células B e como tal deve ser tratado [5,17-19], embora não codificado. A conduta a seguir aplica-se aos LF grau 1, 2 ou 3A.

Doentes com LF podem ser simplesmente acompanhados e não necessitar de quimioterapia antineoplásica até ocorrência de sintomas, sinais de aumento da massa tumoral ou acometimento da função de outro órgão, extralinfático, pelo linfoma. As indicações para a terapia sistêmica (estágio III/IV ou estágio I/II X; categorias de risco intermediário e alto) incluem:

- Sintomas (febre, suores noturnos, perda de peso, mal-estar, dor);
- Linfonodomegalia significativa (massa maior que 7 cm, mais que três cadeias nodais acometidas ou linfonodomegalia maior que 3 cm rapidamente progressiva);
- Esplenomegalia, com baço além de 6 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, hiperesplenismo ou dor local;
- Acometimento orgânico iminente (risco de compressão, derrame pleural, derrame pericárdico, ascite); ou



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

–Citopenias no sangue periférico secundárias à infiltração da medula óssea.

Na ausência dessas condições, a conduta recomendada é expectante ("espera vigilante"), com avaliações clínicas a cada 3-6 meses, podendo se considerar irradiação nodal como tratamento exclusivo [44-46].

8.1 - Doença em estágio inicial (estágio I ou II)

É importante obter tanta informação quanto possível para se excluir o diagnóstico de doença mais avançada, que resultaria em mudança no planejamento terapêutico. O índice FLIPI também deve ser registrado nesse grupo de doentes [47].

Vigilância clínica

Inexistem estudos de fase III comparando nenhuma terapia com o tratamento imediato de pacientes com LF em estágio inicial. Uma análise retrospectiva de 43 pacientes com LF em estágio IA e IIA grau 1/2 sugere que esta é uma conduta aceitável, com taxa de SG em 10 anos de 8 %, que não é inferior à dos doentes tratados com radioterapia [48]. Neste estudo, 56% dos pacientes ainda não haviam recebido qualquer terapia por 10 anos. Outro estudo de observação clínica isolada de 26 pacientes com LF em estágio I e cujo tumor havia sido totalmente retirado na biópsia [49], a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 82,5%, sugerindo que uma conduta expectante em pacientes com LF em estágio I é razoável, especialmente se há preocupações com efeitos colaterais da irradiação do campo envolvido, como a preservação da fertilidade em mulheres jovens, evitação da xerostomia ou a manutenção da capacidade funcional de idosos frágeis.

Radioterapia

O LF é uma doença radiosensível e a irradiação nodal é o tratamento padrão nos estágios iniciais, ou seja, I e II. Relatos na literatura confirmam altas taxas de resposta, com cerca de 80% dos pacientes obtendo controle da doença por 5 e 10 anos, podendo inclusive ser terapêutica curativa isolada [50-52]. Quando há recaída, esta se dá usualmente do lado de fora do campo irradiado [53,54]. Na doença avançada (estágios III e IV), a irradiação de sítios nodais de doença volumosa, após quimioterapia



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

inicial, pode conferir maior sobrevida livre de progressão (SLP) e maior sobrevida global, com toxicidade aceitável [55,56].

A radioterapia de campo envolvido é o tratamento padrão. As doses convencionais de 30 a 45 Gy, que foram utilizadas no passado são agora reconhecidas como superiores à necessária para o controle local da doença, podendo ser recomendada a dose de 24 Gy em 12 frações. Doses mais baixas, como 4 Gy em duas frações são empregadas para palição ou re-tratamento [57-59].

Quimioterapia e radioterapia

Como a maioria das recaídas ocorre fora do campo de radiação e é vista em até 50% dos pacientes, alguns doentes podem se beneficiar de uma terapia seqüencial (quimioterapia e radioterapia).

Há dados limitados e conflitantes até a data, predominantemente anteriores à introdução do rituximabe no armamentário terapêutico do LF [60]. Em uma série prospectiva de pacientes com LF em estágio I tratados, diversas condutas de tratamento inicial (observação clínica, radioterapia, quimioterapia e radioterapia, mono- ou poliquimioterapia com rituximabe) resultaram em resultados semelhantes, desafiando o paradigma de que a radioterapia deva ser o tratamento padrão para esta apresentação. Idealmente, um ensaio clínico randomizado teria de ser conduzido para comparar essas várias opções terapêuticas, mas é improvável que ocorra pelo tamanho grande da amostra necessária e a raridade de eventos nesta população de pacientes [2]. Porém, tendo em vista o risco aumentado de mielodisplasia relacionada à terapia e de neoplasias secundárias, observado após terapias intensivas, recomenda-se cautela na indicação de terapia sistêmica para doentes com LF em estágio inicial. Por isso, nestas Diretrizes não se recomenda tratamento sistêmico para doentes com LF em estágio inicial, uma vez que a segurança e o benefício clínico não estão demonstrados no longo prazo.

8.2 - Doença em estágio avançado (III ou IV)

8.2.1 - Doente assintomático



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Três estudos randomizados mostraram que não há vantagem, em termos de SG, para o tratamento imediato de pacientes com LF em estágio avançado, quando assintomáticos, em comparação com uma conduta de espera vigilante, em termos de SG [44,45,61] ou sobrevivência por causa específica [44]. Os seguintes critérios do *Groupe d' Etude des Lymphomas Folliculaires* (GELF) [61] foram usados para identificar doentes para os quais é necessário tratamento imediato:

- Grande carga tumoral: maior massa nodal ou extranodal com maior diâmetro acima de 7 centímetros, pelo menos três sítios locais nodais com um diâmetro maior que 3 centímetros, esplenomegalia sintomática, derrame pleural ou ascite;

- Presença de sintomas sistêmicos;

- Capacidade funcional na escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) maior que 1;

- DHL ou beta-2 microglobulina acima dos valores normais.

Já os critérios adotados pelo *British National Lymphoma Investigation* (BNLI) são [44]:

- Presença de prurido ou sintomas B;

- Progressão rápida ou generalizada da doença nos 3 meses precedentes;

- Acometimento de órgãos vitais;

- Lesões ósseas;

- Infiltração significativa da medula óssea que justifique quimioterapia imediata - concentração de hemoglobina menor que 10g/dl, leucometria menor que 3.000/mm³ ou plaquetopenia menor que 100.000/mm³, excluindo-se outras causas.

Na prática clínica, a espera vigilante não necessita ser limitada a pacientes com baixa carga tumoral, embora seja provável que pacientes com maior volume de doença tenham um intervalo mais curto até a progressão da doença e necessidade de tratamento.

A conduta expectante é capaz de adiar o início da terapia sistêmica por 2 a 3 anos [44,45,61]. No estudo BNLI, 40% dos pacientes com mais de 70 anos não tinham



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

8.2.2 - Doente sintomático

Quimioterapia de primeira linha

Os pacientes com LF em estágio avançado (estágio III ou IV) sintomáticos são tratados com a expectativa de que a doença vai evoluir de forma recidivante e remitente, podendo exigir várias linhas de tratamento durante o seu curso. Por muitos anos, o padrão de tratamento de primeira linha foi baseado em agentes alquilantes, frequentemente em combinações com alcalóide da vinca e corticosteróide. As tentativas para aumentar a intensidade da quimioterapia, por adição de uma antraciclina, não conseguiram demonstrar vantagem de sobrevivência [64-66]. Qualquer melhoria na taxa de resposta a poliquimioterapia com antraciclina deve ser ponderada com o inevitável aumento da toxicidade e da exclusão da antraciclina como um agente terapêutico no caso de transformação subsequente para linfoma de alto grau.

A fludarabina é um fármaco com atividade no LF, se usada como um agente único ou em combinação. Nenhum estudo identificou uma vantagem de sobrevivência de tratamentos baseados em fludarabina se comparado ao uso de alquilantes [67,68]. A comparação entre fludarabina e a associação de ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (CVP) em 381 pacientes com LF sem tratamento prévio mostrou taxas de resposta mais elevadas no grupo de fludarabina, sem resultar em melhoria nos parâmetros tempo para progressão ou SG [69]. O uso de fludarabina na terapia de primeira linha pode, no entanto, ter um efeito prejudicial sobre a mobilização de células-tronco hematopoéticas para o transplante autólogo, conduz a um risco aumentado de infecções oportunistas e pode ser associado com um aumento do risco de mielodisplasia e leucemia secundárias [70].

A interferona (IFN) também foi estudada no LF como parte do esquema de quimioterapia inicial e em monoterapia de manutenção, após poliquimioterapia baseada em antraciclina [71-74]. Revisões sistemáticas que examinaram o papel da IFN em pelo menos 10 ensaios clínicos conduzidos antes da introdução da fludarabina ou



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

do rituximabe no tratamento do LF registraram melhoria na duração da remissão e maior sobrevida, quando o medicamento integrava o esquema de terapia inicial, mas não quando usado isoladamente em manutenção prolongada [75-77].

O rituximabe é um medicamento ativo no tratamento do LF [78,79]. Cinco ensaios de fase III demonstraram a eficácia do rituximabe em poliquimioterapia contendo alquilantes, com e sem a inclusão de antraciclina, com benefício em termos de aumento na SG verificado em revisões sistemáticas [80,81]. Há uma sugestão nestes estudos que a duração da resposta em pacientes tratados com as terapias à base de antraciclina pode ser superior àquela obtida com esquemas menos intensos baseados em alquilantes, o que levou à adoção generalizada de R-CHOP como esquema padrão para a quimioterapia de primeira linha do linfoma folicular. Inexiste vantagem para a associação com bortezomibe no tratamento do LF [82].

A terapia de manutenção é o tratamento dado aos pacientes que responderam à quimioterapia inicial (“de indução”), com objetivo de ajudar a manter o câncer em remissão. No LF, o valor do rituximabe como terapia “de manutenção” tem sido pouco claro. Em dois estudos [83,84], não houve impacto sobre a mortalidade e qualidade de vida do tratamento com rituximabe [85]. A SLP foi prolongada com a terapia de manutenção, com base na avaliação radiológica sem ocultação, dados laboratoriais ou critérios clínicos. Porém os estudos apresentam vieses que dificultam a interpretação dos resultados, incluindo a falta de cegamento, a cessação prematura do estudo, tempo de seguimento curto ante a expectativa de sobrevida dos doentes e recrutamento de pacientes heterogêneos. Ambos os ensaios confirmaram o perfil de efeito adverso do rituximabe, que inclui distúrbios hematológicos, infecções, alterações cardíacas e distúrbios digestivos. Esses efeitos adversos foram graves em cerca de 7% dos pacientes. Há também uma maior frequência de queixas musculoesqueléticas e distúrbios neuropsiquiátricos com o tratamento, permanecendo em aberto a segurança de longo prazo. Na prática, os benefícios da terapia de manutenção com rituximabe após uma primeira linha de quimioterapia



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

permanecem por ser demonstrados em termos de prolongamento ou melhoria da qualidade de sobrevivência nos doentes com LF, enquanto que os efeitos adversos são evidentes.

Devido à escassez de relatos de acometimento primário ou secundário do SNC por LF, a quimioterapia intratecal profilática não é recomendada no tratamento inicial ou da doença recidivada. Note-se que pacientes que têm transformação histológica de LF podem requerer quimioprofilaxia do SNC, de acordo com recomendações apropriadas para o subtipo histológico do linfoma transformado.

Quimioterapia de 2ª linha (doença refratária ou recidivada)

Pacientes com LF apresentam recaídas após o tratamento inicial, contendo ou não rituximabe, e necessitam uma sucessão de tratamentos ao longo de muitos anos [86-88]. O objetivo global da terapia na recaída é semelhante ao da quimioterapia inicial - melhorar a sobrevivência global e preservar a qualidade de vida dos doentes. Na recaída, os efeitos cumulativos de terapias anteriores são particularmente relevantes.

Antes de iniciar a terapia em pacientes com sintomas ou sinais consistentes com recaída de LF, é altamente recomendável a repetição da biópsia e estudo histopatológico, sempre que possível, para se afastar transformação histológica de LF para um subtipo de linfoma mais agressivo [7,62,89]. Se a transformação histológica foi excluída, o plano terapêutico vai depender de uma combinação dos seguintes fatores:

– Indicações para a terapia - não há nenhuma evidência de que a intervenção precoce será benéfica ou melhorará os resultados para os pacientes com recaída assintomática de LF. Por exemplo, doença nodal recorrente, assintomática, detectada em exame clínico de rotina não deve necessariamente resultar em re-tratamento.

– Aptidão do paciente para a terapia.

– Tratamento recebido anteriormente e a duração observada da resposta.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Pacientes com LF recidivado, sintomáticos, que não foram anteriormente tratados com rituximabe, podem receber quimioterapia contendo este medicamento [81,90,91]. Inexiste um esquema quimioterápico claramente superior no momento da recidiva, e as opções incluem agentes alquilantes com ou sem antraciclina e análogo de nucleosídeos. A decisão de usar uma combinação com antraciclina deve ser tomada com base nas características do paciente, tais como a função cardíaca e a duração da resposta de terapias anteriores, em função da cardiotoxicidade cumulativa do uso da antraciclina, que impossibilita seu uso mais tarde no curso da doença ou se houver transformação para linfoma mais agressivo.

Em pacientes com doença refratária a quimioterapia inicial ou que tiveram recidiva precoce após quimioterapia baseada em antraciclina, ou que têm contraindicação ao seu uso, agentes alternativos devem ser considerados. Os análogos de nucleosídeos são ativos no LF pré-tratado e esquemas quimioterápicos baseados em fludarabina e rituximabe produzem altas taxas de resposta e podem prolongar a SLP na doença refratária a terapias anteriores. Em um estudo com 65 pacientes que não responderam à quimioterapia anterior sem rituximabe, estes foram randomizados para receber fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona com ou sem o rituximabe (R-FCM *versus* FCM) [92]. Foi observado taxa de resposta objetiva de 94% no grupo R-FCM, com uma taxa de resposta completa de 40%, e mediana de SLP mediana não alcançada após 3 anos de seguimento. Infecções grau 3-4 foram observadas em menos de 2% dos pacientes tratados com R-FCM.

Para doentes com LF recidivado após quimioterapia de 1ª linha contendo rituximabe, há descrição do uso continuado deste medicamento [93,94], no entanto, permanece incerto se o re-tratamento com esquemas contendo rituximabe é mais eficaz ou tem efeitos colaterais aceitáveis se comparado ao uso de esquemas sem este medicamento, pelo que não é indicado nestas Diretrizes.

O rituximabe pode ser utilizado como monoterapia em caso de recaída após quimioterapia inicial que não continha este medicamento [78,95], mas como as taxas



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

de resposta e SLP são melhoradas com a poliquimioterapia, recomenda-se que os pacientes que necessitam de terapia sejam tratados com a terapia combinada. Para aqueles pacientes que não toleram quimioterapia, devido à comorbidades ou outras razões, a monoterapia com rituximabe pode ser considerada alternativa terapêutica.

Embora seja incerto se há ou não perda da eficácia do medicamento para aqueles que receberam anteriormente quimioterapia contendo rituximabe, em virtude da ausência de estudos clínicos delineados para demonstrar tal benefício, não é possível inferir sobre a eficácia relativa da quimioterapia contendo rituximabe para pacientes que receberam rituximabe previamente.

Em uma análise conjunta de dados de nove ensaios clínicos em doentes com linfoma folicular, cuja doença tinha recaído ou foi resistente ao tratamento, aqueles que receberam terapia de manutenção com rituximabe sobreviveram mais tempo do que aqueles que não receberam terapia de manutenção [85]. Os nove estudos usaram uma variedade de esquemas de terapia “de indução” - apenas quimioterapia [84,96], quimioterapia e transplante autólogo [97], rituximabe em monoterapia [63,94,98] e quimioterapia com ou sem rituximabe [90,91,99]. O uso de diferentes esquemas iniciais reduz a comparabilidade dos estudos, porém não foi observado heterogeneidade na meta-análise dos desfechos de eficácia. Note-se que três dos nove ensaios foram interrompidos mais cedo do que inicialmente previsto, o que poderia ter inflado as estimativas de benefício do tratamento. Os pacientes que foram aleatoriamente designados para a terapia “de manutenção” com rituximabe receberam uma única infusão a cada dois ou três meses ou quatro infusões semanais a cada seis meses, por dois anos. No geral, um ganho de sobrevida para a terapia “de manutenção” com rituximabe foi restrito a pacientes previamente tratados (ou seja, com doença refratária ou recorrente); tal benefício não foi observado em pacientes que não tinham recebido tratamento prévio (manutenção do rituximabe após quimioterapia de primeira linha). Os pacientes tratados com rituximabe de manutenção desenvolveram infecções mais graves e outros efeitos adversos do que os



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

pacientes do grupo controle [85]. A quimioterapia de manutenção com rituximabe isolado após qualquer terapia inicial que tenha se mostrado eficaz melhora a sobrevida livre de progressão, mas não houve evidência conclusiva de melhora na sobrevida global nos ensaios clínicos randomizados primários [85]. Os pacientes tratados com rituximabe “em manutenção” tiveram vantagem em termos de sobrevida global em comparação com os pacientes no grupo sem essa manutenção (razão de risco de morte = 0,76, IC95% = 0,62-0,92). Não houve heterogeneidade estatística nestes resultados, e análise gráfica em funil dos resultados primários não sugeriu ocorrência de viés de publicação. A análise de subgrupo de sobrevida global mostrou que os pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (doentes previamente tratados, 909 pacientes) tiveram um claro benefício em sobrevida com o tratamento “de manutenção” com rituximabe (razão de riscos = 0,72, IC = HR 0,57-0,91), mas não entre pacientes sem tratamento prévio (manutenção após quimioterapia de primeira linha, 1.650 pacientes; razão de riscos = 0,86, IC95% = 0,60-1,25). O tipo de quimioterapia ou o esquema de manutenção empregado não influenciaram este resultado.

Importante destacar que nos ensaios clínicos a manutenção com rituximabe foi avaliada pelo seu uso apenas uma vez no decurso de doença de um paciente, quer após a primeira remissão, cenário em que não resultou em ganho de sobrevida, quer na doença recaída. Inexiste atualmente evidência de estudos randomizados que demonstre o benefício em termos de ganho de sobrevida ou melhora na qualidade de vida para manutenção com rituximabe em caso de doentes com LF recidivado ou refratário que foram expostas ao rituximabe previamente.

Nenhum dos estudos randomizados de rituximabe como manutenção avaliou qualidade de vida do ponto de vista do paciente. Geralmente, assume-se que um paciente tenha uma melhor qualidade de vida se experimenta períodos de remissão prolongados. No entanto, para alguns pacientes as visitas repetidas para receber



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

lembrando-se de que o prognóstico após TCTH correlaciona-se com o número de linhas de tratamento prévias e que o risco de mielodisplasia e leucemia aguda secundária parece estar associado com a utilização de irradiação total do corpo condicionamento pré-transplante [112] e com o número de recaídas anteriores [113].

Estudos históricos mostram que o transplante de células-tronco alogênico mieloablativo é um tratamento curativo, mas tem uma alta mortalidade associada. O advento de esquemas de condicionamento de intensidade reduzida (CIR) ampliou o uso do transplante alogênico, pela menor toxicidade mesmo em doentes idosos, pelo que é considerado como uma opção clínica adequada para o doente com LF recaído [114]. A maioria das séries publicada relata uma taxa de recaída consistente de cerca de 20% em 3 anos e uma taxa de mortalidade relacionada com o transplante de 3 anos varia de 20% a 30%, doença enxerto contra o hospedeiro crônica em 40% a 60%, com SLP e SG em 3 anos de 50%-65% e 43%-55%, respectivamente [115-120].

Deve-se considerar a terapêutica com TCTH autólogo ou transplante alogênico com CIR nos pacientes que obtenham remissão após quimioterapia de segunda linha. A decisão deve ser baseada na duração da remissão anterior, condição clínica do doente, índice FLIPI na recaída e disponibilidade de doador. Se a primeira remissão é inferior a 2 anos, é razoável proceder a transplante em segunda remissão. Se a primeira remissão tiver sido maior que 5 anos, poliquimioterapia de resgate com ou sem rituximabe é uma opção. Se a primeira remissão durou entre 2 e 5 anos, as opções terapêuticas incluem TCTH autólogo, especialmente se o paciente recebeu rituximabe no primeiro tratamento, ou transplante alogênico com CIR se houver doador totalmente compatível em pacientes com menos de 60 anos.

As indicações e os procedimentos de TCTH devem observar o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes em vigor no Brasil.

8.2.5 – Cuidados paliativos



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Cuidados paliativos exclusivos, eventualmente com emprego de radioterapia paliativa, costumam ser a melhor opção para pacientes em uma das seguintes condições:

- Com doença refratária a até dois esquemas quimioterápicos recentes;
- Com acometimento do sistema nervoso central pelo linfoma; ou
- Com uma capacidade funcional comprometida (escala ECOG de 3-4).

8.2.6 – Resumo das opções terapêuticas:

a) Princípios do tratamento

– Espera vigilante ou observação clínica contínua em caso de pacientes assintomáticos com linfoma folicular, na tentativa de retardar a necessidade de quimioterapia.

– A radioterapia de campo envolvido é o a modalidade terapêutica padrão nos estágios iniciais (Ann Arbor I e II) com indicação de tratamento, podendo inclusive ser terapêutica curativa isolada.

– Rituximabe deve ser utilizado em pacientes sintomáticos com diagnóstico recente de LF em fase avançada que requerem poliquimioterapia de primeira linha. Inexiste evidência forte que indique um ou outro esquema de quimioterapia preferencial.

– Monoterapia de manutenção com rituximabe após quimioterapia de 1ª linha bem-sucedida não é recomendada nestas Diretrizes, vez que o medicamento possui índice terapêutico favorável quando usado na quimioterapia de primeira linha e é incerto o benefício para re-tratamento de doentes que previamente falharam à quimioterapia com este medicamento.

– O transplante de células-tronco autólogas não tem nenhum papel na terapia de primeira linha para linfoma folicular fora de um ensaio clínico.

– Pacientes que estão sendo re-avaliados por suspeita de uma recaída da doença devem passar por um procedimento de biópsia, quando indicada.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

–A combinação de poliquimioterapia com rituximabe deve ser o padrão para os pacientes que necessitem de tratamento no momento da recidiva e não receberam quimioterapia com rituximabe previamente.

–A monoterapia com rituximabe pode ser usada em doentes considerados frágeis ou clinicamente incapazes para a poliquimioterapia com associada no momento da recidiva e que não receberam rituximabe previamente.

–A escolha do esquema de quimioterapia dependerá das características do paciente. Antraciclinas e terapias baseadas em análogos nucleosídeos são ativas em doentes com LF recidivado ou refratário após uso de alquilantes.

–Os benefícios da quimioterapia em doses altas e resgate medular por transplante de células-tronco hematopoéticas não se obtêm na maioria dos casos e precisam ser avaliados frente aos riscos do procedimento de modo individual, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.

–Pacientes com doença sintomática localizada devem ser considerados para irradiação paliativa, com doses de 4 Gy a 24 Gy.

–Pacientes não tratados previamente com antraciclina devem receber esquema poliquimioterápico com doxorrubicina no tratamento do LFt. Caso contrário, recomenda-se usar a quimioterapia de segunda linha padrão da instituição para linfoma difuso de grandes células.

–Pacientes não tratados previamente com rituximabe que apresentem transformação histopatológica podem receber quimioterapia contendo este medicamento no tratamento do LFt.

–Quimioterapia em alta dose e resgate por células-tronco hematopoéticas autólogas deve ser considerada em pacientes jovens e aptos que apresentem resposta à terapia de resgate para LFt.

–Doentes sem quimioterapia anterior no momento da transformação histopatológica e aqueles com doença em estágio localizado apresentam melhor prognóstico e podem não necessitar a intensificação com quimioterapia em alta dose.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

b) Quimioterapia de primeira linha (em pacientes que não receberam tratamento sistêmico prévio):

–Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia (CVP, CHOP, FCM ou FC) com ou sem rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo), máximo de 8 ciclos. A prednisona é uma pró-droga, convertida no fígado no metabólito ativo esteroide prednisolona, sendo fármacos intercambiáveis nos regimes de quimioterapia para LF.

–Em pacientes com LF grau 3B, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): CHOP com ou sem rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos.

c) Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio sem rituximabe):

–Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): poliquimioterapia CVP, CHOP, FCM ou FC com rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea por ciclo, máximo de 8 ciclos. Considerar encaminhamento para TCTH.

–Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): rituximabe 375mg/m² de superfície corpórea semanal por quatro semanas. Considerar cuidados paliativos exclusivos.

d) Quimioterapia de segunda linha (em pacientes que receberam tratamento sistêmico prévio com rituximabe):

–Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional preservada (escala ECOG 0 ou 1), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): quimioterapia sem rituximabe conforme resposta anterior, esquema quimioterápico prévio e protocolos institucionais vigentes, máximo de 8 ciclos. Considerar encaminhamento para TCTH.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

– Em pacientes com LF grau 1, 2 ou 3A, com capacidade funcional comprometida (escala ECOG 2), estágio III/IV ou estágio I/II X (doença volumosa): quimioterapia conforme resposta anterior, esquema quimioterápico prévio e protocolos institucionais vigentes, máximo de 8 ciclos. Considerar cuidados paliativos exclusivos.

– Em pacientes com LF grau 3B: usar a quimioterapia de segunda linha padrão da instituição.

9. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

A TC é atualmente a ferramenta de imagem padrão para avaliar a resposta da doença durante o tratamento, podendo ser substituída pelo PET-CT, se disponível, na avaliação final, ao término da quimioterapia [121].

A biópsia de medula óssea ou mielograma é indicado para avaliação da resposta nos casos com infiltração medular prévia ao tratamento, sempre que clinicamente indicado.

A frequência de acompanhamento por exames de imagem que envolve a exposição à radiação deve ser definida por uma análise individual cuidadosa. Deve sempre ser justificada em termos de benefício provável para evitar potencial risco desnecessário devido à exposição à radiação ionizante.

Em que pese ser amplamente aceito que a duração da remissão do LF esteja relacionada com a duração da resposta clínica, a monitorização molecular da resposta ao tratamento é de utilidade limitada, pela baixa representatividade da doença entre linfócitos do sangue periféricos ou de espécimes da medula óssea, falta de reprodutibilidade de exames moleculares entre diferentes laboratórios e ausência de demonstração inequívoca de vantagem para tratamento da doença subclínica [16,122]. Assim, o acompanhamento da fração de células com translocação IgH/BCL2 não pode ser recomendado na rotina de acompanhamento de doentes com LF fora de protocolos de pesquisa.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

10. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

10.1 - Pacientes em espera vigilante

Pacientes mantidos sob espera vigilante são acompanhados para que se detecte a progressão da doença. A consulta de acompanhamento pode ser feita a cada 4 a 6 semanas após o diagnóstico inicial. Se após três visitas não houver mudança clínica significativa, o intervalo entre as consultas pode ser alongado e o doente orientado para retornar ao serviço antecipadamente se notar mudança na sua condição clínica.

As consultas de acompanhamento devem incluir anamnese sobre os sintomas e sinais, exame físico de linfonodos, baço e fígado e avaliação de exames complementares (hemograma, testes de função renal e hepática e dosagem de DHL). Manifestações clínicas devem justificar a indicação de tomografia computadorizada.

Indicações padrão para início de terapia estão descritas no item 8. A elevação isolada da DHL não é uma indicação para início da terapia, mas pode justificar novas investigações. Não há consenso sobre o grau de linfonodomegalia que justificaria o início do tratamento, se o paciente permanece assintomático, devendo-se considerar a taxa de crescimento nodal observada (aumento de tamanho maior que 25%), presença de massa linfonodal maior que 7 cm ou mais de três sítios com lesões de diâmetro acima de 5 cm. A decisão final nestes casos deve ser compartilhada entre o médico e o doente ou sua família.

10.2 - Pacientes tratados

Devido à variabilidade considerável na taxa de progressão do LF, não há um padrão para seguimento de rotina após a terapia. A frequência de visitas de acompanhamento e os meios usados para monitorar a progressão da doença devem, portanto, ser adaptados a cada doente, segundo a apresentação clínica da doença, modalidades de tratamento subsequentes e expectativas individuais, sendo necessário continuar a acompanhar todos os pacientes indefinidamente.

A maioria dos pacientes com doença progressiva, salvo outras eventualidades, morrerá com LF descontrolado em vez de complicações da terapêutica. Os pacientes que



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

recebem quimioterapia em alta dose precisam ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de mielodisplasia, leucemia e efeitos tardios de agentes cardiotóxicos.

Entende-se como apropriado realizar anamnese e exame clínico pelo menos a cada três meses no primeiro ano após a terapia, sendo o intervalo para os próximos anos adaptado às circunstâncias individuais. Minimamente deve estar disponível em cada consulta hemograma completo e dosagens de uréia, creatinina, aminotransferases/transaminases, bilirrubinas e DHL. A função da tireóide deve ser avaliada anualmente em pacientes que se submeteram à irradiação de pescoço e exames de imagem após o tratamento devem ser solicitados na suspeita de recaída clínica, havendo expectativa de exigir terapia, não sendo apropriado solicitá-los apenas como rotina de acompanhamento.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de linfoma folicular devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e de transplantes (Grupo 05, Subgrupo 05) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia para controle temporário do linfoma folicular:

03.04.03.016-3 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade – 1ª linha

03.04.03.017-1 - Quimioterapia de Linfoma não Hodgkin de Baixo Grau de Malignidade – 2ª linha

03.04.03.023-6 - Quimioterapia de Linfoma Folicular (excludente com o procedimento 03.04.03.016-3 – 1ª linha).

03.04.03.024-4 - Quimioterapia de Linfoma Folicular – 2ª linha (excludente com o procedimento 03.04.03.017-1 – 2ª linha).

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda – sinaliza a efetividade terapêutica) e análise dos percentuais de linfoma folicular entre o total de LNH de baixo grau e entre o total de todos os procedimentos de LNH.

Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

linfoma folicular, o perfil clínico do doente (escore FLIPI, FLIPI2 ou outro que surja, capacidade funcional, estadiamento, indicação terapêutica), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento de Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia prévia e adjuvante do câncer de mama, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados a tratamento preconizado nestas Diretrizes.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] BRASIL. Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, 2014 [acessado em 15/01/2014]; Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2014

[2] Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1202-8.

[3] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006; 107(1):265–276.

[4] Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med.* 1984 Dec 6;311(23):1471-5.

[5] Bierman PJ. Natural history of follicular grade 3 non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2007 Sep;19(5):433-7.

[6] Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8447-52.

[7] Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2426-33.

[8] Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemester FB, Ayers GD, Hess M, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 1;24(10):1582-9.

[9] Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5019-26.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[10] Saikia UN, Dey P, Saikia B, Das A. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular lymphoma: cytomorphologic and immunohistochemical analysis. *Diagn Cytopathol.* 2002 Apr;26(4):251-6.

[11] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2008.

[12] Dogan A, Du MQ, Aiello A, Diss TC, Ye HT, Pan LX, et al. Follicular lymphomas contain a clonally linked but phenotypically distinct neoplastic B-cell population in the interfollicular zone. *Blood.* 1998 Jun 15;91(12):4708-14.

[13] Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 1990 Jul;8(7):1163-72.

[14] Eshoa C, Perkins S, Kampalath B, Shidham V, Juckett M, Chang CC. Decreased CD10 expression in grade III and in interfollicular infiltrates of follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2001 Jun;115(6):862-7.

[15] Bende RJ, Smit LA, van Noesel CJ. Molecular pathways in follicular lymphoma. *Leukemia.* 2007 Jan;21(1):18-29.

[16] Gu K, Chan WC, Hawley RC. Practical detection of t(14;18)(IgH/BCL2) in follicular lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Aug;132(8):1355-61.

[17] Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, de Jong D, Boonstra R, Kluin P, et al. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol.* 2006 May;37(5):528-33.

[18] Katzenberger T, Ott G, Klein T, Kalla J, Muller-Hermelink HK, Ott MM. Cytogenetic alterations affecting BCL6 are predominantly found in follicular lymphomas grade 3B with a diffuse large B-cell component. *Am J Pathol.* 2004 Aug;165(2):481-90.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[19] Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011 Sep;96(9):1327-34.

[20] Naresh KN. Nodal marginal zone B-cell lymphoma with prominent follicular colonization - difficulties in diagnosis: a study of 15 cases. *Histopathology*. 2008 Feb;52(3):331-9.

[21] Tzankov A, Hittmair A, Muller-Hermelink HK, Rudiger T, Dirnhofer S. Primary gastric follicular lymphoma with parafollicular monocytoid B-cells and lymphoepithelial lesions, mimicking extranodal marginal zone lymphoma of MALT. *Virchows Arch*. 2002 Dec;441(6):614-7.

[22] Fellbaum C, Strater J, Hansmann ML. Follicular dendritic cells in extranodal non-Hodgkin lymphomas of MALT and non-MALT type. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423(5):335-41.

[23] Torlakovic E, Torlakovic G, Brunning RD. Follicular pattern of bone marrow involvement by follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002 Nov;118(5):780-6.

[24] Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol*. 2005 Dec;29(12):1549-57.

[25] União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. xxv, 325p. (7ª Edição).

[26] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.

[27] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4555-62.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[28] Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, Alkuzweny B, Weaver R, Larocca A, McLaughlin P. Prognostic factors for non-Hodgkin's lymphoma patients treated with chemotherapy may not predict outcome in patients treated with rituximab. *Leuk Lymphoma*. 2006 Sep;47(9):1830-40.

[29] Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006 Sep 1;108(5):1504-8.

[30] Numata A, Tomita N, Fujimaki K, Tanaka M, Hashimoto C, Oshima R, et al. Retrospective study of the utility of FLIPI/FLIPI-2 for follicular lymphoma patients treated with R-CHOP. *J Clin Exp Hematop*. 2012;52(1):77-9.

[31] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):504-16.

[32] Spectre G, Gural A, Amir G, Lossos A, Siegal T, Paltiel O. Central nervous system involvement in indolent lymphomas. *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):450-4.

[33] Nowakowski GS, Call TG, Morice WG, Kurtin PJ, Cook RJ, Zent CS. Clinical significance of monoclonal B cells in cerebrospinal fluid. *Cytometry B Clin Cytom*. 2005 Jan;63(1):23-7.

[34] Kwee TC, Vermoolen MA, Akkerman EA, Kersten MJ, Fijnheer R, Ludwig I, et al. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: Comparison with CT in a prospective multicenter study. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Oct 31.

[35] Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2108-12.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[36] Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol.* 2001 Jun;12(6):825-30.

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

[38] Bodet-Milin C, Eugene T, Gastinne T, Frampas E, Le Gouill S, Kraeber-Bodere F. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management. *J Oncol.* 2012;2012:370272.

[39] El-Najjar I, Montoto S, Mc-Dowell A, Matthews J, Gribben J, Szyszko TA. The value of semiquantitative analysis in identifying diffuse bone marrow involvement in follicular lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2013 Dec 5.

[40] Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3875-6.

[41] Pyo J, Won Kim K, Jacene HA, Sakellis CG, Brown JR, Van den Abbeele AD. End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2013 Dec 1;19(23):6566-77.

[42] Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3199-202.

[43] Cave J, Edwards SG, Miller RF, Ardeschna KM, Lee SM. Should we implement 'opt-out' HIV testing for patients with lymphoma? *Clin Med.* 2009 Aug;9(4):320-2.

[44] Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):516-22.

[45] Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT, Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988 Apr;25(2 Suppl 2):11-6.

[46] Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3848-53.

[47] Plancarte F, Lopez-Guillermo A, Arenillas L, Montoto S, Gine E, Muntanola A, et al. Follicular lymphoma in early stages: high risk of relapse and usefulness of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index to predict the outcome of patients. *Eur J Haematol*. 2006 Jan;76(1):58-63.

[48] Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1454-9.

[49] Soubeyran P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hoerni B. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I0 follicular lymphoma? A study of 43 consecutive patients in a single center. *Ann Oncol*. 1996 Sep;7(7):713-8.

[50] Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):928-34.

[51] Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3843-51.

[52] Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec 1;51(5):1219-27.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[53] Eich HT, Heimann M, Stutzer H, Kriz J, Reiser M, Muller RP. Long-term outcome and prognostic factors in early-stage nodal low-grade non-hodgkin's lymphomas treated with radiation therapy. *Strahlenther Onkol.* 2009 May;185(5):288-95.

[54] Reddy S, Saxena VS, Pellettiere EV, Hendrickson FR. Stage I and II non-Hodgkin's lymphomas: long-term results of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Mar;16(3):687-92.

[55] Aviles A, Delgado S, Fernandez R, Talavera A, Neri N, Huerta-Guzman J. Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. *Eur J Haematol.* 2002 Mar;68(3):144-9.

[56] Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Sanchez E, Cortes HD, Ayala JR. Long-term results in patients with low-grade nodular non-Hodgkin's lymphoma. A randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy alone. *Acta Oncol.* 1991;30(3):329-33.

[57] Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1;21(13):2474-80.

[58] Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Verheij M, van der Hulst M, de Boer JP, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer.* 2005 Aug;41(12):1724-30.

[59] Luthy SK, Ng AK, Silver B, Degnan KO, Fisher DC, Freedman AS, et al. Response to low-dose involved-field radiotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2008 Dec;19(12):2043-7.

[60] Carde P, Burgers JM, van Glabbeke M, Hayat M, Cosset JM, Somers R, et al. Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: the 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiother Oncol.* 1984 Dec;2(4):301-12.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[61] Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1110-7.

[62] Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5165-9.

[63] Ardeschna KM, Smith P, Qian W, Warden J, Stevens L, Pocock CFE, et al. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood* (52nd ASH Annual Meeting). 2010;118:LBA 6.

[64] Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, Glimelius B, Hagberg H, Johansson B, et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 2:67-71.

[65] Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):213-23.

[66] Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):5-15.

[67] Coiffier B, Neidhardt-Berard EM, Tilly H, Belanger C, Bouabdallah R, Haioun C, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol*. 1999 Oct;10(10):1191-7.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[68] Velasquez WS, Lew D, Grogan TM, Spiridonidis CH, Balcerzak SP, Dakhil SR, et al. Combination of fludarabine and mitoxantrone in untreated stages III and IV low-grade lymphoma: S9501. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):1996-2003.

[69] Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, Vitolo U, Hoskin PJ, de Wolf-Peeters C, et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1590-6.

[70] Waterman J, Rybicki L, Bolwell B, Copelan E, Pohlman B, Sweetenham J, et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2012 Apr;47(4):488-93.

[71] Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Perez F, Sotelo L. Interferon alpha 2b as maintenance therapy improves outcome in follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2004 Nov;45(11):2247-51.

[72] Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1107-14.

[73] Chisesi T, Congiu M, Contu A, Coser P, Moretti L, Porcellini A, et al. Randomized study of chlorambucil (CB) compared to interferon (alfa-2b) combined with CB in low-grade non-Hodgkin's lymphoma: an interim report of a randomized study. Non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *Eur J Cancer*. 1991;27 Suppl 4:S31-3.

[74] Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Lepage M, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *N Engl J Med*. 1993 Nov 25;329(22):1608-14.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[75] Allen IE, Ross SD, Borden SP, Monroe MW, Kupelnick B, Connelly JE, et al. Meta-analysis to assess the efficacy of interferon-alpha in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother*. 2001 Jan-Feb;24(1):58-65.

[76] Baldo P, Rupolo M, Compagnoni A, Lazzarini R, Bearz A, Cannizzaro R, et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD004629.

[77] Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2215-23.

[78] Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 1998 Sep;9(9):995-1001.

[79] Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, McLaughlin P, White CA, Saleh M, Gordon L, et al. Clearing of cells bearing the bcl-2 [t(14;18)] translocation from blood and marrow of patients treated with rituximab alone or in combination with CHOP chemotherapy. *Ann Oncol*. 2001 Jan;12(1):109-14.

[80] Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2010;49(1):3-12.

[81] Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 2;99(9):706-14.

[82] Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naive or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):773-84.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[83] Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, 3rd, Scullin DC, Jr., Corso SW, Yardley DA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002 Oct 15;20(20):4261-7.

[84] Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1607-14.

[85] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Dec 7;103(23):1799-806.

[86] Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1986-92.

[87] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005 Dec 1;106(12):3725-32.

[88] Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005 Feb 15;105(4):1417-23.

[89] Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1587-94.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

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

[91] van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853-8.

[92] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, 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*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71.

[93] Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3135-43.

[94] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1088-95.

[95] McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2825-33.

[96] Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, Ryan T, Habermann TM, Gordon LI, et al. Cyclophosphamide and fludarabine (CF) in advanced indolent lymphoma: Results from the ECOG/CALGB intergroup E1496 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(18S):8004.

[97] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2013 May 1;31(13):1624-30.

[98] Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4480-4.

[99] Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Jan 1;377(9759):42-51.

[100] BRASIL, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Rituximabe para o tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B folicular CD20 positivo. Brasília: Ministério da Saúde, 22 pp, fevereiro de 2013.

[101] Acker B, Hoppe RT, Colby TV, Cox RS, Kaplan HS, Rosenberg SA. Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 1983 Jan;1(1):11-6.

[102] Foran JM, Apostolidis J, Papamichael D, Norton AJ, Matthews J, Amess JA, et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre. *Ann Oncol.* 1998 Aug;9(8):865-9.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[103] Williams CD, Harrison CN, Lister TA, Norton AJ, Blystad AK, Coiffier B, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):727-35.

[104] Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3817-23.

[105] Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2667-74.

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

[107] Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jan 4;104(1):18-28.

[108] Apostolidis J, Gupta RK, Grenzeliass D, Johnson PW, Pappa VI, Summers KE, et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):527-36.

[109] Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Belanger C, Haioun C, Thieblemont C, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol.* 2000 Dec;11(12):1585-90.

[110] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3918-27.

[111] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Susmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol.* 2009 Apr;20(4):722-8.

[112] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia.* 2007 Nov;21(11):2324-31.

[113] Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 20;25(18):2554-9.

[114] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Feb;14(2):236-45.

[115] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3695-700.

[116] van Besien K. Stem cell transplantation for indolent lymphoma: a reappraisal. *Blood reviews.* 2011 Sep;25(5):223-8.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

[117] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):211-7.

[118] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation.* 2013 Nov;48(11):1409-14.

[119] Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, Attal M, Ades L, Bernard M, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica.* 2007 May;92(5):627-34.

[120] Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5530-6.

[121] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):571-8.

[122] van Oers MH, Tonnissen E, Van Glabbeke M, Giurgea L, Jansen JH, Klasa R, et al. BCL-2/IgH polymerase chain reaction status at the end of induction treatment is not predictive for progression-free survival in relapsed/resistant follicular lymphoma: results of a prospective randomized EORTC 20981 phase III intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2246-52.