



Hospital Universitário Professor Edgar Santos – HUPES
Comissão de Residência Médica – COREME
Programa de Residência Médica em
Hematologia e Hemoterapia

Dose de prednisona usada no tratamento de linfoma difuso de grandes células B, uma revisão sistemática e metanálise.

Lucas Villasboas de Oliveira

SALVADOR – BA

2024

LUCAS VILLASBOAS DE OLIVEIRA

Dose de prednisona usada no tratamento de linfoma difuso de grandes células B, uma revisão sistemática e metanálise.

Monografia apresentada ao curso de especialização em Hematologia e Hemoterapia, Hospital Universitário Professor Edgar Santos, como requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso.

Orientadora: Professora Dra. Juliana de Andrade Santos
Coorientador: Professor Dr. Alessandro de Moura Almeida

SALVADOR - BA

2024



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA - COREME**

TERMO DE APROVAÇÃO

Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia.

Aluno: Lucas Villasboas de Oliveira

Professor-Orientador: Juliana de Andrade Santos

Título: Dose de prednisona usada no tratamento de linfoma difuso de grandes células B, uma revisão sistemática e metanálise.

Relevância: Trata-se de uma revisão sistemática sobre a dose da prednisona utilizada o protocolo de indução quimioterápica para o Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B. É um tema de controvérsia na literatura médica e sem definição absoluta. Devido aos efeitos adversos associados ao uso de corticoide, é um tema interessante.

Avaliação do desempenho do aluno: O aluno trouxe resultados de uma revisão de 30 trabalhos selecionados em pares com equipe, o qual não demonstrou diferença entre uso de doses fixas e doses por superfície corpórea do corticoide quanto à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta completa. Esse não é o objetivo dos vários estudos utilizados, sendo uma compilação de dados secundário. Há melhorias a serem realizadas na metodologia, seguindo o protocolo PRISMA, que foram apontadas para revisão. Cumpriu os prazos estipulados.

NOTA: 9,0

Salvador, 16 de dezembro de 2024.

Alessandro de Moura Almeida
Supervisor do Programa de Residência Médica de Hematologia e Hemoterapia
HUPES/MCO/UFBA

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

R-CHOP - Rituximabe, ciclofosfamida, cloridrato de doxorubicina, sulfato de vincristina e prednisona

LDGCB - Linfoma difuso de grandes células B

ASC - Área de superfície corpórea

SG – Sobrevida global

DP – Desvio padrão

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NHS – National Health System

SLP – Sobrevida livre de progressão

TRC – Taxa de resposta completa

IC – Intervalo de confiança

LISTA DE TABELAS

Tabela. 1. Características dos estudos incluídos.	15
---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Diagrama de fluxo de seleção do estudo.....	14
Figura 2. Sobrevida global em 2 anos estratificada de acordo com a dose de prednisona	16
Figura 3. Sobrevida livre de progressão em 2 anos estratificada de acordo com a dose de prednisona	17
Figura 4. Taxa de resposta completa em 2 anos estratificada de acordo com a dose de prednisona	18

Título: Dose de prednisona usada no tratamento de linfoma difuso de grandes células B, uma revisão sistemática e metanálise.

Title: Prednisone Dosing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis

Autores: Lucas Villasboas de Oliveira¹, Juliana de Andrade Santos¹, Ahmad AL-Jarrad², Raphael Mwangi³, Adrienne Nedved⁴, Paul Hampel⁵, Jose Caetano Villasboas Bisneto²

¹ Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Salvador, BA

² Divisions of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN

³ Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, MN

⁴ City of Hope, Duarte, CA

⁵ Department of Pharmacy, Mayo Clinic, Rochester, MN

Órgão financiador: os próprios autores

Endereço eletrônico para correspondência: oliveiralucasv@gmail.com

SUMÁRIO

1. Resumo	
2. Introdução	12
3. Métodos	13
4. Resultados	14
5. Discussão	19
6. Conclusão	20
7. Referências.....	21

RESUMO

Introdução: A imunoterapia utilizando rituximabe, ciclofosfamida, cloridrato de doxorubicina (hidroxidaunomicina), sulfato de vincristina (Oncovin) e prednisona (R-CHOP) tem sido o tratamento padrão para o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) há mais de 20 anos. Apesar de seu uso disseminado, não há um padrão aceito na dose de prednisona nesse cenário. Há duas estratégias, a primeira com dose fixa (100mg diários por cinco dias) e a segunda com a dose ajustada pela área de superfície corpórea (ASC), que varia de 40-100mg/m² diários por cinco dias. Essa segunda estratégia resulta em altas doses de prednisona administradas a pacientes com área de superfície corporal aumentada, o que pode levar a eventos adversos significativos. Foi feita uma revisão sistemática e metanálise para determinar se a prednisona em dose fixa durante o tratamento com R-CHOP resultaria em desfechos equivalentes em comparação com a dose ajustada pela ASC.

Métodos: Uma busca abrangente em várias bases de dados, na língua inglesa foi feita em junho de 2022 e atualizada em abril de 2024. As bases de dados incluíram: Ovid MEDLINE, Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews e Scopus. A estratégia de busca foi elaborada pelo investigador principal do estudo e conduzida por um bibliotecário experiente. Palavras-chaves foram usadas para buscar estudos clínicos prospectivos de pacientes adultos com diagnóstico de Linfoma Difuso de Grandes Células B e que nunca foram tratados com R-CHOP. Os resultados da busca foram revisados por dois membros da equipe, de forma independente para seleção e inclusão final. Discrepâncias foram resolvidas por um terceiro membro e revisadas pelo autor sênior. A dose de prednisona e os desfechos clínicos foram extraídos dos dados públicos disponíveis. A metanálise foi realizada usando o pacote metafor versão R 4.2.2, aplicando um modelo de efeitos mistos para combinar os resultados dos múltiplos estudos. A análise foi conduzida primeiro de forma ampla para determinar o efeito geral e, em seguida, estratificada por dose de prednisona (fixa versus ajustada pela ASC) para explorar variações dependentes da dose nos desfechos.

Resultados: Um total de 2287 artigos foi revisado individualmente pelos pesquisadores, e selecionados 30 estudos, com um tamanho amostral combinado de 3573 pacientes tratados, que atenderam aos critérios de inclusão para análise final. Dezenove (63%) estudos, com um tamanho amostral combinado de 1930 pacientes (mediana de 155), usaram prednisona em dose fixa. Onze (37%) estudos, com um tamanho amostral combinado de 1643 pacientes (mediana de 70), usaram a dose ajustada pela ASC.

A sobrevida global (SG) em dois anos para todos os estudos foi de 84% com desvio padrão (DP) de 78%-91%, e não houve diferença entre a dose fixa (88%, DP 79%-97%) e a dose ajustada pela ASC (82%, 73%-91%). A progressão livre de doença (PLD) em dois anos para todos os estudos foi de 77% com DP entre 68%-85% e não houve diferença entre a dose fixa (80%, DP 68%-93%) e a dose ajustada pela ASC (74%, DP 62%-86%). A taxa de resposta completa (TRC) para todos os estudos foi de 70% (DP 61%-80%) e não houve diferença entre a dose fixa (67%, DP 54%-81%) e a dose ajustada pela ASC (77%, DP 64%-89%).

Conclusão: O resultado desta sistemática e metanálise, combinando 30 estudos prospectivos e um total de 3573 pacientes diagnosticados com LDGCB tratados com R-CHOP em primeira linha, não encontrou diferença nos desfechos clínicos entre pacientes tratados com prednisona em dose fixa e dose ajustada pela ASC. Essa revisão sistemática e metanálise fornecem evidências científicas para a prática disseminada de limitar a prednisona à dose máxima de 100mg diários por cinco dias, potencialmente evitando efeitos adversos desnecessários da dose ajustada pela ASC.

Descritores: Large B-Cell, diffuse, rituximab, prednisone, randomized controlled trials, English language

ABSTRACT

Background: Chemoimmunotherapy using rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride (hydroxydaunomycin), vincristine sulfate (Oncovin), and prednisone (R-CHOP) has been the standard of care treatment of DLBCL for over 20 years. Despite its widespread usage, there is no accepted standard for the dose of prednisone in this setting which varies from fixed dose (100mg daily for 5 days) to different levels of BSA-adjusted dosage (ranging from 40-100 mg/m² daily for 5 days). BSA-adjusted dosage results in high doses of prednisone administered to patients with increased body surface area which may lead to significant adverse events. We performed a systematic review and meta-analysis to determine if fixed-dose prednisone during R CHOP therapy results in equivalent outcomes compared to BSA adjusted dosing.

Methods: A comprehensive search of several databases from each database's inception to April 29th, 2024, English language, was conducted. The databases included Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and Daily, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, and Scopus. The search strategy was designed and conducted by an experienced librarian with input from the study's principal investigator. Controlled vocabulary supplemented with keywords was used to search for prospective clinical studies of R-CHOP for adult patients with untreated DLBCL. Search results were reviewed independently by 2 members of the study team for final inclusion. Discrepancies were adjudicated by a third member and reviewed by the senior author. Prednisone dosage and clinical outcomes were abstracted from the available public data. Meta-analysis was performed using the metafor package in R version 4.2.2 by applying a mixed effects model to combine results from the multiple studies. The analysis was first conducted overall to determine the general effect, and then stratified by prednisone dose (fixed- vs. BSA-adjusted) to explore dose-dependent variations in outcomes.

Results: Our search resulted in 2287 entries which were individually reviewed by the study team. A total of 30 studies with a combined sample size of 3573 treated patients fulfilled the inclusion criteria and were included in the final analysis set.

Nineteen (63%) studies with a combined sample size of 1930 patients (median 155, range 12-399) used fixed-dose prednisone. Eleven (37%) studies with a combined sample size of 1643 patients (median 70, range 9-439) used BSA-adjusted dosing. Overall survival at 2 years for all studies was 84% (SD 78%-91%) and did not differ between fixed-dose (88%, SD 79%-97%) and BSA-adjusted dose (82%, 73%-91%). Progression-free survival at 2 years for all studies was 77% (SD 68%-85%) and did not differ between fixed-dose (80%, SD 68%-93%) and BSA-adjusted dose (74%, SD 62%-86%). Complete response rate for all studies was 70% (SD 61%-80%) and did not differ between fixed-dose (67%, SD 54%-81%) and BSA-adjusted dose (77%, SD 64%-89%).

Conclusion: The result of our systematic review and meta-analysis combining 30 prospective studies and a total of 3573 patients with newly diagnosed DLBCL treated with frontline R-CHOP found no difference in clinical outcomes between patients treated with fixed-dose and BSA-adjusted dose prednisone. Our findings provide scientific evidence for the widespread practice of capping prednisone at the maximum dose of 100 mg daily for 5 days, potentially avoiding unnecessary adverse effects from BSA-adjusted dosing.

1 INTRODUÇÃO

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin em adultos, representando aproximadamente 30% dos casos na América do Norte e na Europa^{1, 2} com grande impacto ao sistema de saúde, sobretudo no primeiro ano após o diagnóstico³.

Apesar de diferentes subtipos histológicos o tratamento padrão para a doença agressiva é o protocolo R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, cloridrato de doxorubicina (hidroxidaunomicina), sulfato de vincristina (Oncovin) e prednisona, há mais de 20 anos⁴. Apesar de seu uso disseminado, não há um padrão aceito na dose de prednisona nesse cenário.

O Hospital Israelita Albert Einstein⁵ e o Hospital Universitário Professor Edgar Santos⁸ utilizam 100mg de prednisona por dia durante cinco dias.

Já o "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) nos Estados Unidos⁶ e o grupo de linfoma do sistema de saúde nacional do Reino Unido (do inglês National Health System - NHS) utilizam o protocolo com a dose de prednisona ajustada pela área de superfície corpórea (ASC)⁷.

Portanto, há duas estratégias ao uso de prednisona no R-CHOP, a primeira com dose fixa (100mg diários por cinco dias) e a segunda com a dose ajustada pela área de superfície corpórea, que varia de 40-100mg/m² diários por cinco dias. Essa segunda estratégia resulta em altas doses de prednisona administradas a pacientes com área de superfície corporal aumentada, o que pode levar a eventos adversos como hiperglicemia, insônia, fragilidade capilar e infecções⁸.

Foi feita uma revisão sistemática e metanálise para determinar se a prednisona em dose fixa durante o tratamento com R-CHOP resultaria em desfechos equivalentes em comparação com a dose ajustada pela ASC e evitaria efeitos colaterais da prednisona nas doses maiores que 100mg por dia.

2 MÉTODOS

Esta revisão sistemática seguiu o protocolo PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses e a estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

Foram utilizadas as plataformas: Ovid MEDLINE e Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews e Scopus para buscar estudos clínicos prospectivos de pacientes adultos com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B e que nunca foram tratados com R-CHOP de junho de 2022 a abril de 2024 e utilizados os seguintes descritores na língua inglesa: Large B-Cell, diffuse, rituximab, prednisone, randomized controlled trials, English language.

Dois investigadores selecionaram de forma independente títulos e resumos para verificar se os estudos atendiam os critérios de elegibilidade. Os textos completos dos artigos identificados como elegíveis foram avaliados para determinar sua inclusão na análise. Um terceiro revisor analisou as possíveis discrepâncias entre as escolhas.

A dose de prednisona e os desfechos clínicos foram extraídos dos dados públicos disponíveis.

A análise foi conduzida primeira de forma ampla para determinar o efeito geral e, em seguida, estratificada por dose de prednisona (fixa versus ajustada pela ASC) e assim explorar variações dependentes da dose nos desfechos.

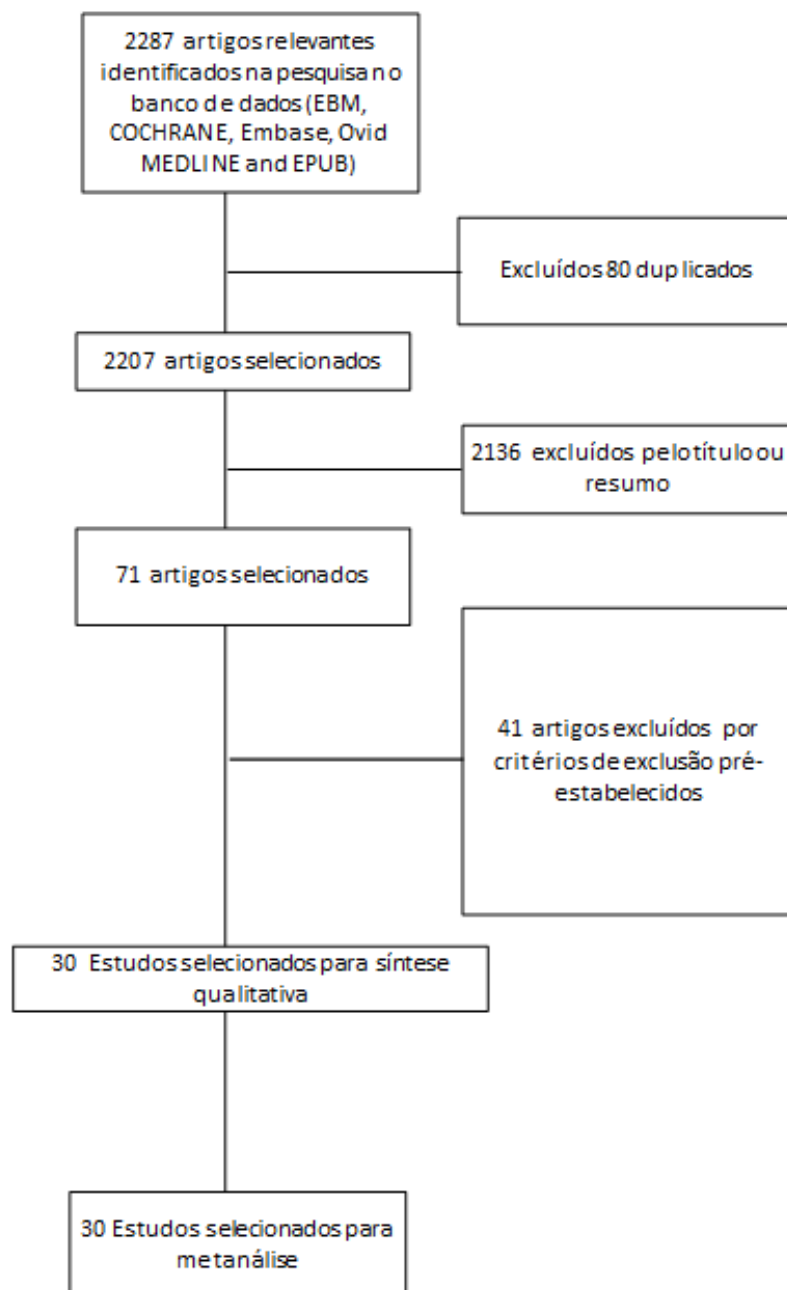
A metanálise foi realizada usando o pacote metafor versão R 4.2.2, aplicando um modelo de efeitos mistos para combinar os resultados dos múltiplos estudos.

Excluíram-se aqueles estudos que não se configuravam como ensaios clínicos randomizados, os que não tinham o tratamento para LDGCB com R-CHOP em um dos braços, e os que não especificavam a dose de prednisona usada durante o tratamento.

3 RESULTADOS

Foram encontrados 2287 resultados de acordo com os descritores utilizados, destes oitenta estavam duplicados. Dos 2207 artigos restantes 2136 foram excluídos com base na leitura inicial dos títulos e resumos. Restaram 71 artigos para serem lidos na íntegra, e destes 41 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão pré-estabelecidos. Trinta artigos foram incluídos para análise completa, extração de dados e síntese qualitativa como mostra a figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção do estudo.



Os trinta estudos selecionados somaram um tamanho amostral combinado de 3573 pacientes tratados, que atenderam aos critérios de inclusão para análise final. Dezenove (63%) estudos, com um tamanho amostral combinado de 1930 pacientes (mediana de 155), usaram prednisona em dose fixa. Onze (37%) estudos, com um tamanho amostral combinado de 1643 pacientes (mediana de 70), usaram a dose ajustada pela ASC, de acordo com a tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

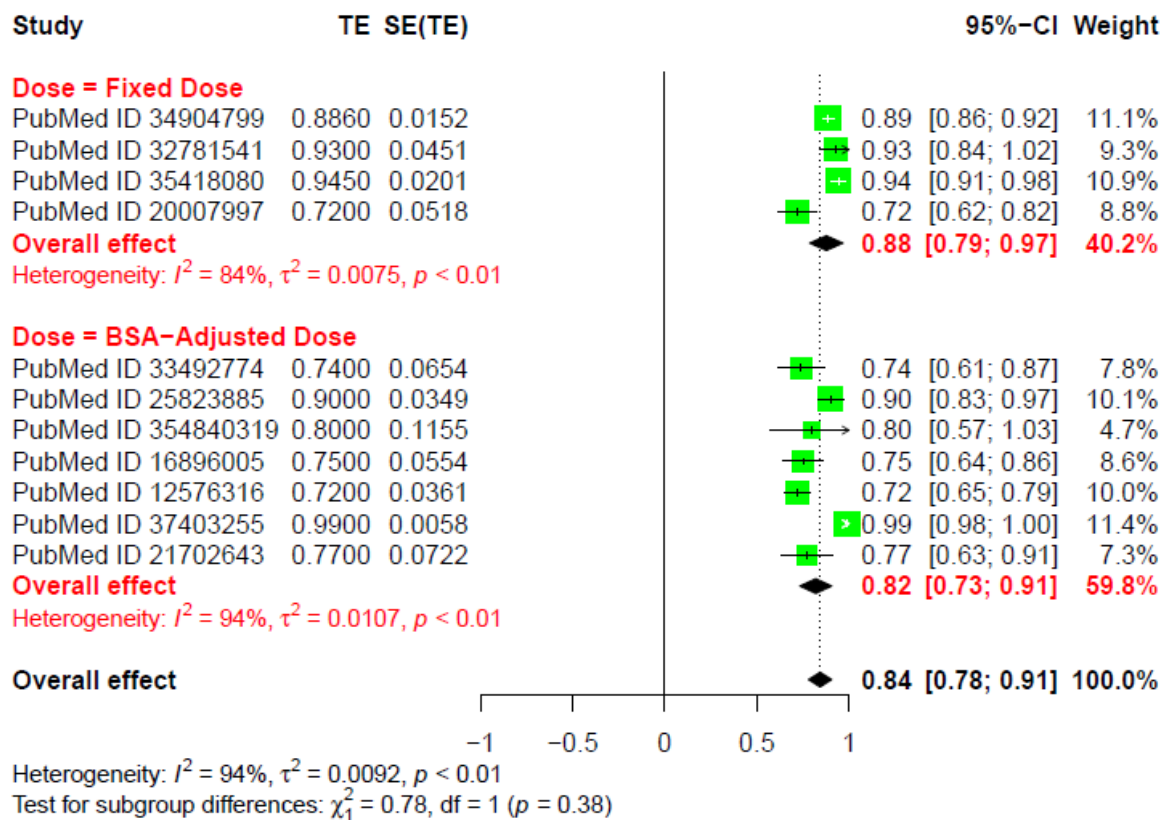
	Dose de prednisona		TOTAL
	Fixa	Ajustada pela ASC	
# Estudos	19 (63%)	11 (37%)	30
Tamanho amostral combinado	1930 (mediana 155)	1643 (mediana 70)	3573
# de estudos	6	5	11
Tamanho amostral	783	563	1346
SG 2 anos (%)	88 (79-97)	82 (73-91)	
# de estudos	5	3	8
Tamanho amostral	708	396	1104
SLP 2 anos (%)	80 (68-93)	74 (62-86)	
# de estudos	10	4	14
Tamanho amostral	1219	659	1878
TRC (%)	67 (54-81)	77 (64-89)	

Dados de sobrevida global (SG) em dois anos estavam disponíveis em 11 estudos. Os dados de sobrevida livre de progressão (SLP) em dois anos estavam disponíveis em oito estudos. Dados de taxa de resposta completa (TRC) estavam disponíveis em 14 dos estudos incluídos.

A SG em dois anos para todos os estudos foi de 84%, com desvio padrão (DP) entre 78% e 91%. Não houve diferença entre a dose fixa (88%, DP 79%-97%) e a dose ajustada pela ASC (82%, DP 73%-91%) e intervalo de confiança (IC) entre 0,78 e 0,91 de acordo com a figura 2.

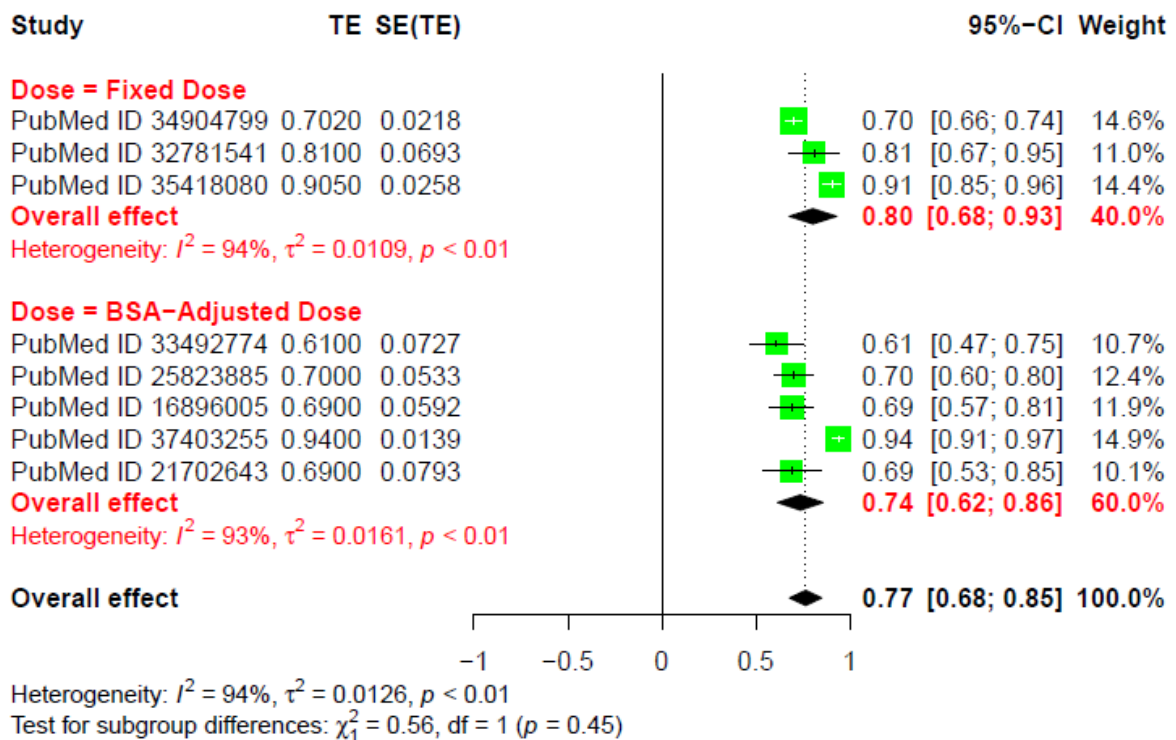
A heterogeneidade dos estudos analisados de acordo com os desfechos clínicos disponíveis variou entre 84% e 94%

Figura 2 – Sobrevida global em 2 anos estratificada de acordo com a dose de prednisona



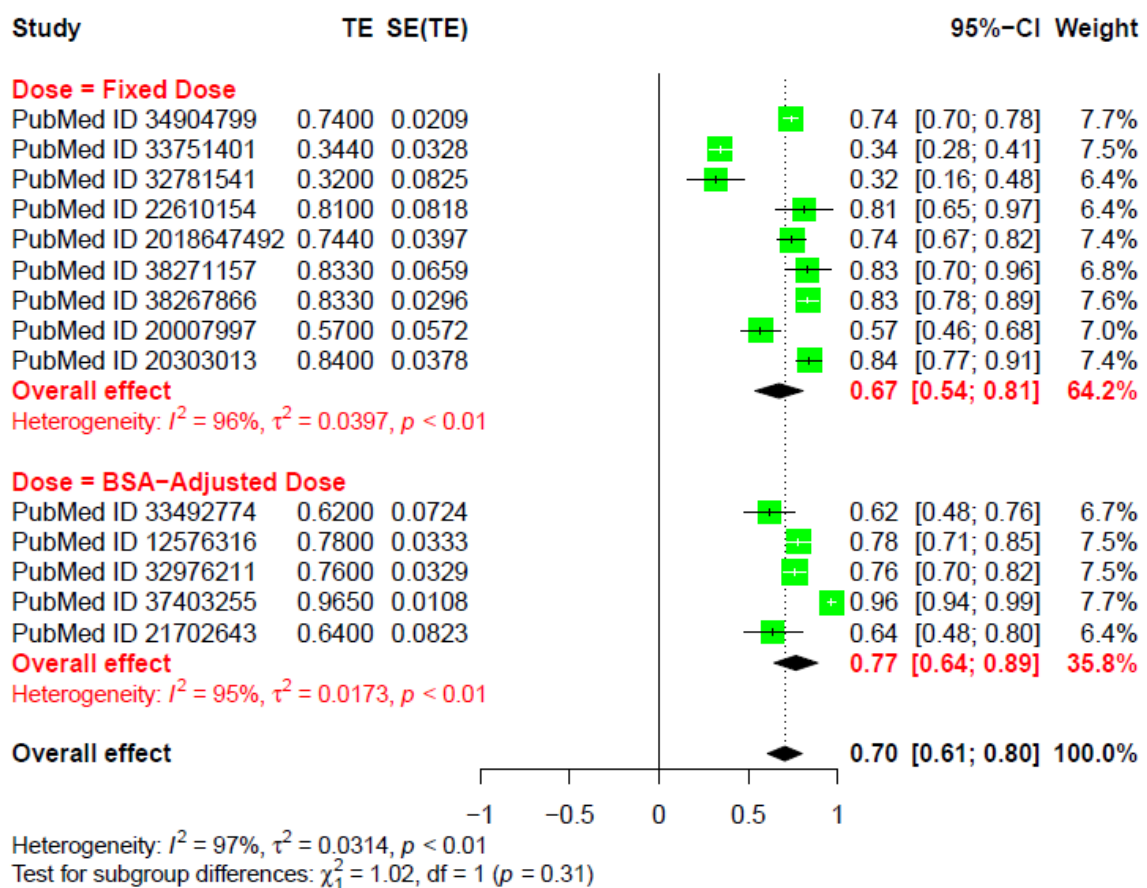
A SLP em dois anos para todos os estudos foi de 77% (DP 68%-85%) e não houve diferença entre a dose fixa (80%, DP 68%-93%) e a dose ajustada pela ASC (74%, DP 62%-86%), com IC entre 0,68 e 0,85 de acordo com a figura 3. A heterogeneidade dos estudos analisados de acordo com os desfechos clínicos disponíveis variou entre 94% e 93%.

Figura 3 – Sobrevida livre de progressão em 2 anos estratificada de acordo com a dose de prednisona



A taxa de resposta completa (TRC) para todos os estudos foi de 70% (DP 61%-80%) e não houve diferença entre a dose fixa (67%, DP 54%-81%) e a dose ajustada pela ASC (77%, DP 64%-89%), com IC entre 0,61 e 0,80 de acordo com a figura 4.

Figura 4 – Taxa de resposta completa em 2 anos estratificada de acordo com a dose de prednisona



4 DISCUSSÃO

O tratamento para LDGCB com R-CHOP em primeira linha leva a uma taxa de cura de até 70%², porém com efeitos adversos significativos, sobretudo nos dois anos após o diagnóstico e início do tratamento⁹.

As complicações relacionadas ao uso de prednisona estão diretamente relacionadas à dose diária e à duração do tratamento¹⁰, porém se usada por pouco tempo e em altas doses pode levar a efeitos adversos significativos como infecção, hiperglicemia, alterações psiquiátricas, fraturas ósseas e tromboembolismo venoso¹¹.

Após revisão sistemática ampla não foi visto um consenso, até o momento sobre a melhor estratégia para o uso de prednisona, se em dose fixa ou dose ajustada pela área de superfície corpórea no tratamento de LDGCB.

Entre os 30 estudos analisados houve um predomínio de uso da prednisona em dose fixa (19 estudos) em relação à dose ajustada (11 estudos), porém com tamanhos amostrais semelhantes.

As taxas de sobrevida (SG e SLP) foram semelhantes entre os dois grupos, o que sugere que a dose fixa pode ser tão eficaz quanto à dose ajustada pela ASC, porém com intervalo de confiança amplo, o que mostra uma grande variação entre os resultados.

Foi feita a estratificação de sobrevida global em dois anos de acordo com a dose de prednisona (figura 2), com resultados semelhantes entre os grupos, tanto para a dose fixa quanto para a dose ajustada pela ASC.

O teste para diferenças entre subgrupos ($p = 0,38$) indica que não há diferença estatisticamente significativa na sobrevida global entre os dois grupos.

A heterogeneidade foi significativa em ambos os grupos ($I^2 = 84\%$ para dose fixa e $I^2 = 94\%$ para dose ajustada pela ASC), o que sugere que os estudos foram bastante diferentes entre si, provavelmente devido às diferenças entre as populações estudadas ou o protocolo usado no tratamento do LDGCB.

A sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta completa foram semelhantes entre os grupos tratados com prednisona em dose fixa ou ajustada pela ASC.

5 CONCLUSÃO

Através da análise de ensaios clínicos randomizados, disponíveis em bases de dados validadas internacionalmente, o resultado desta revisão sistemática e metanálise, concluiu que não há diferença nos desfechos clínicos entre pacientes tratados com prednisona em dose fixa ou dose ajustada pela área de superfície corpórea.

Ainda assim, são importantes análises adicionais quanto à diferença na ocorrência de outros eventos adversos como infecções, alterações psiquiátricas, hiperglicemia e trombose venosa profunda.

Essa revisão sistemática e metanálise fornecem evidências científicas para a prática disseminada de limitar a prednisona à dose máxima de 100mg diários por cinco dias, o que facilita a prática clínica diária, e potencialmente evita efeitos adversos desnecessários da dose ajustada pela área de superfície corpórea, porém em pessoas de baixo peso pode-se considerar o uso de acordo com a superfície corpórea.

REFERÊNCIAS

1. Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr, Rodgers GM, et al. Wintrobe's clinical hematology. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2024. p. 6968.
2. Soffer B, Chihara D, Rosenwald A. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma. UpToDate [Internet]. 2022 Jul 29 [cited 2024 Dec 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?search=Epidemiology%2C%20clinical%20manifestations%2C%20pathologic%20features%2C%20and%20diagnosis%20of%20diffuse%20large%20B-cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1%7E122&usage_type=default&display_rank=1
3. Galaznik A, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Hennenfent K, Eaddy MT, et al. Economic impact and healthcare utilization in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in routine clinical care in the United States (US) - a claims database study. *Blood*. 2023;130(Suppl 1):2185. doi: 10.1182/blood-2023-171479.
4. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients ¹ with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
5. Perini GF, Soares A. Outros tumores. In: Neto MC, et al. Guia de protocolos e medicamentos para tratamento em oncologia e hematologia. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein; 2013. p. 139-54.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas [Internet]. Version 3.2024. 2024 [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1456>
7. Collins G. R-CHOP-21/CHOP-21. NHS Thames Valley Strategic Clinical Network. 2023;1(7):1-8.
8. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2007;110(1):29-36.
9. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. 2023;8(1).
10. Saag K, Curtis JR, Saag MG. Major adverse effects of systemic glucocorticoids. UpToDate [Internet]. 2024 Jan 8 [cited 2024 Dec 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/major-adverse-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=prednisone%20side%20effects&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H4
11. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.

12. de Oliveira LV, Al-Jarrad A, Mwangi R, Moe C, Nedved AN, Hampel PJ, et al. Can I cap the prednisone? a systematic review and meta-analysis comparing fixed-dose with body surface area (BSA)-adjusted prednisone in untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2024;144(Suppl 1):7588-9. doi: 10.1182/blood-2024-210544.
13. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63.
14. Song Y, Zhou H, Zhang H, Liu W, Shuang Y, Zhou K, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar IBI301 Plus Standard CHOP (I-CHOP) in Comparison With Rituximab Plus CHOP (R-CHOP) in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Trial. *Adv Ther*. 2021;38(4):1889-1903.
15. Sancho JM, Fernández-Alvarez R, Gual-Capllonch F, et al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients ≥ 60 years: Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group. *Cancer Med*. 2021;10:1314-1326. <https://doi.org/10.1002/cam4.3730>
16. Hegazy SK, El-Haggar SM, Alhassanin SA, El-berri EI. Comparative randomized trial evaluating the effect of proton pump inhibitor versus histamine 2 receptor antagonist as ¹ an adjuvant therapy in diffuse large B-cell lymphoma. ² *Med Oncol*. 2021;38(4):4. <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01452-z>
17. Yhim HY, Yoon DH, Kim SJ, Yang D-H, Eom H-S, Kim KH, et al. First-Line Treatment for Primary Breast Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Immunochemotherapy and Central Nervous System Prophylaxis: A Multicenter Phase 2 Trial. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2192. Published 2020 Aug 6. doi:10.3390/cancers12082192
18. Swinnen LJ, Li H, Quon A, Gascoyne R, Hong F, Ranheim EA, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *British Journal of Haematology*. 2015;170(1):56-65. doi:10.1111/bjh.13389
19. Takemura S, Tomita N, Koharazawa H, Fujimaki K, Harano H, Hyo R, et al. Phase II study of CHOP-GR therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2012;96(3):241-6.
20. Spina M, Balzarotti M, Uziel L, Ferreri AJM, Fratino L, Magagnoli M, et al. Modulated Chemotherapy According to Modified Comprehensive Geriatric Assessment in 100 Consecutive Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Oncologist*. 2012;17(7):838-46.
21. Mounier N, Heutte N, Thieblemont C, Briere J, Gaulard P, Van Den Neste E, et al. Ten-Year Relative Survival and Causes of Death in Elderly Patients Treated With R-CHOP or CHOP in the GELA LNH-985 Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(3):151-4.
22. Manolopoulos L, Gomatos IP, Leandros E, Alevizos L, Georgiou N, Giotakis J, et al. Use of Rituximab in Combination with Conventional Chemotherapy for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma of the Head and Neck. *In Vivo*. 2009;23(4):475-8.

23. Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1033-1037. doi:10.1136/ard.2005.046193
24. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-91. doi:10.1016/S1470-2045(06)70664-7
25. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II Trial of CHOP Plus Rituximab in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4123-4128. doi:10.1200/JCO.2005.05.4684
26. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-4126. doi:10.1200/JCO.2005.09.131
27. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile J-F, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2003;101(11):4279-84.
28. Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): interim results of a randomized GELA trial. *Blood*. 2001;96(1):223a.
29. Kim DW, Byun JM, Lee J-O, Kim JK, Koh Y. Chemotherapy delivery time affects treatment outcomes of female patients with diffuse large B cell lymphoma. *JCI Insight*. 2023;8(2):e164767. doi:10.1172/jci.insight.164767
30. Held G, Thurner L, Poeschel V, Ott G, Schmidt C, Christofyllakis K, et al. Radiation and Dose-densification of R-CHOP in Primary Mediastinal B-cell Lymphoma: Subgroup Analysis of the UNFOLDER Trial. *HemaSphere*. 2023;7(7):917.
31. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63.
32. Saito T, Nagai H, Izutsu K, Ando K, Igarashi T, Izumi T, et al. A phase II Japanese trial of 90-minute rituximab infusion for untreated B-cell lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2024;54(4):444-51.
33. Qin Y, Song Y, Wang D, Bai O, Feng J, Sun X, et al. Long-term outcomes with HLX01 (HanliKang®), a rituximab biosimilar, in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma: 5-year follow-up results of the phase 3 HLX01-NHL03 study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):124. Published 2024 Jan 24. doi:10.1186/s12885-024-11876-9
34. Ou W, Jiang T, Zhang N, et al. Role of HDL cholesterol in anthracycline-induced subclinical cardiotoxicity: a prospective observational study in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *BMJ Open* 2024;14:e074541. doi:10.1136/bmjopen-2023-074541

35. Shi Q, He Y, Yi H-M, Mu R-J, Jiang X-F, Fu D, et al. Positron emission tomography-adapted therapy in low-risk diffuse large B-cell lymphoma: results of a randomized, phase III, non-inferiority trial. *Cancer Commun.* 2023;43:896-908. <https://doi.org/10.1002/cac2.12462>
36. Jin J, Ji D, Xia Z, Xue K, Zhang Q, Liu Y, et al. Four cycles of R-CHOP followed by two applications of rituximab based on negative interim PET/CT: an analysis of a prospective trial. *BMC Cancer.* 2022;22(1):403. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09486-4>
37. Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notter M, Dyer MJS, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol.* 2010;21(7):1492-9. doi:10.1093/annonc/mdp544
38. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040-2045.
39. Cho H-J, Eom H-S, Kim H-J, Kim I-S, Lee GW, Kong S-Y. Glutathione-S-transferase genotypes influence the risk of chemotherapy-related toxicities and prognosis in Korean patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010;198(1):40-46. doi:10.1016/j.cancergencyto.2009.12.004