

À propos des auteurs



Edward Koo, M.D.

Le Dr Edward Koo est résident de quatrième année dans le programme d'hématologie pour adultes de l'Université d'Ottawa. Il a fait ses études de médecine à l'Université McMaster, puis sa résidence en médecine interne à l'Université Dalhousie.

Affiliation de l'auteur : Division de l'hématologie, Département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario



David A. Macdonald, M.D., FRCPC

Le Dr David Macdonald est hématologue au sein du groupe de l'hématologie maligne de l'Hôpital d'Ottawa et professeur adjoint à l'Université d'Ottawa. Il est membre du conseil scientifique consultatif de Lymphome Canada et contribue au groupe de travail sur les lymphomes du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG). Sa pratique clinique se concentre sur les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), et ses intérêts de recherche portent sur les essais cliniques des nouvelles thérapies pour les lymphomes et la LLC.

Affiliation de l'auteur : Division de l'hématologie, Département de médecine, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario

L'entretien dans les lymphomes indolents CD20+ : Qui devrait en recevoir?

Edward Koo, M.D.

David A. Macdonald, M.D., FRCPC

Introduction

Depuis vingt ans au Canada, l'entretien au rituximab (ER) est un pilier du traitement du lymphome indolent CD20-positif (+). L'adoption de l'ER dans la pratique clinique a eu lieu après la publication de l'essai EORTC 20981¹. Cet essai a montré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) avec deux ans d'ER par rapport à l'observation, suite à un traitement d'induction par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant. L'utilisation de l'ER a été largement étendue pour inclure son emploi en première ligne de traitement, après toutes les inductions contenant du rituximab et pour toutes les histologies de lymphomes indolents CD20-positifs.

Une recommandation automatique pour un ER était devenue la pratique standard pour la plupart des patients. Toutefois, compte tenu des récentes modifications apportées aux schémas d'induction standard dans certaines indications et des préoccupations accrues concernant les complications infectieuses au cours d'un traitement entraînant une déplétion des lymphocytes B, la recommandation d'utiliser l'entretien au R ne devrait plus être considérée comme automatique. Cette revue offre une perspective nuancée des données probantes concernant l'entretien avec le rituximab.

Lymphome folliculaire

Le LF est la forme la plus fréquente de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent, avec une incidence estimée à 38,3 cas par million d'individus par an². Le LF est un cancer incurable dans la plupart des cas; il est donc important

d'envisager un traitement d'entretien, puisque l'objectif est de prolonger la durée de la réponse après le traitement d'induction.

L'essai PRIMA a étudié l'ER dans le contexte de la première ligne de traitement. Dans cet essai, les patients en 1^{re} intention atteints de LF ayant reçu le R-CHOP, le R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone) ou le R-FCM (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone) ont été randomisés entre deux années d'ER ou une période d'observation sans ER³. Après 9 ans de suivi, la SSP médiane était de 10,5 ans dans le groupe ER contre 4,1 ans dans le groupe observation (rapport des risques instantanés [RRI] 0,61; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,52 à 0,73, $p < 0,001$). Le délai médian jusqu'à la ligne de traitement suivante n'a pas été atteint dans le groupe ER contre 6,1 ans dans le groupe observation (RRI 0,66; IC à 95 % : 0,55 à 0,78, $p < 0,001$). Aucune amélioration significative de la survie globale (SG) n'a été démontrée.

Au Canada, la plupart des centres utilisent la bendamustine associée au rituximab (BR) comme traitement d'induction privilégié, sur la base des essais BRIGHT⁴ et StiL-NHL⁵. Il n'existe pas de données issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) comparant l'ER à l'observation pour les patients recevant le BR. Cependant, une analyse *a posteriori* menée par les chercheurs de l'étude BRIGHT sur les données de suivi à 5 ans a révélé que les patients qui avaient reçu l'ER après avoir répondu au BR présentaient une SSP significativement meilleure que ceux n'ayant pas reçu d'entretien (RRI 0,50; IC à 95 % : 0,26 à 0,94, $p = 0,030$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au niveau de la SG⁶. La décision d'affecter un patient à un ER était laissée au choix des chercheurs, ce qui a pu introduire un biais dans ces données.

Dans une analyse rétrospective multi-institutionnelle de 640 patients atteints de LF ayant reçu le BR, les résultats des patients ayant bénéficié d'un ER ont été comparés à ceux en observation seulement⁷. La SSP à 3 ans était plus élevée dans le groupe ER comparativement au groupe observation, soit respectivement de 84,2 % c. 61,2 % ($p < 0,001$), tout comme la SG, soit de 94,3 % c. 85,1 %, respectivement ($p = 0,001$). La décision de sélectionner ou non un ER pour les patients a été laissée à l'appréciation de leur médecin traitant, ce qui a incité les chercheurs à effectuer des analyses de sous-groupes distinctes sur l'effet de l'ER en fonction de la réponse des patients à l'induction. Parmi les patients qui ont obtenu une réponse complète (RC), aucune différence dans la durée de la réponse (DDR) à 3 ans ou la SG n'a été observée entre ceux avec un ER et ceux en observation. Parmi les patients qui ont obtenu une réponse partielle (RP), les patients avec un ER ont eu une DRR à 3 ans plus longue que ceux en observation, soit de 80 % contre 45 %, respectivement ($p = 0,003$), bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée au niveau de la SG. Ces résultats indiquent une amélioration de la DDR uniquement chez les patients ayant obtenu une RP mais pas une RC, alors que l'étude randomisée PRIMA a montré un bénéfice de SSP chez les patients ayant obtenu une RP ou une RC. Ceci qui suggère que les patients recevant le BR comme traitement d'induction pourraient ne pas tirer le même bénéfice de l'entretien par rapport à ceux recevant une induction par R-CHOP ou R-CVP.

En ce qui concerne la durée du traitement d'entretien, un entretien de deux ans a été couramment adopté, parce que c'était la durée utilisée dans l'essai pivot de l'EORTC (une dose d'ER toutes les 12 semaines) et dans l'essai PRIMA (une dose d'ER toutes les 8 semaines). L'analyse rétrospective menée par Hill *et al.* a révélé une hétérogénéité dans l'administration de l'ER. Les auteurs ont observé que l'entretien était administré pendant une durée médiane de 18 mois. Ils ont également observé une variété de schémas d'administration, y compris tous les 2 mois, tous les 3 mois, et 4 doses hebdomadaires tous les 6 mois. L'essai StIL NHL7 MAINTAIN étudie actuellement la différence entre un entretien au rituximab durant 2 ou 4 ans. Lors de la dernière présentation des données en 2017, l'ER pour une durée de 4 ans a démontré une SSP supérieure à celle de 2 ans, sans aucune différence significative

de SG. On doit souligner que l'analyse est toujours en cours⁸.

Les risques de toxicité doivent être pris en compte, car la plupart des patients atteints de LF ont un pronostic à long terme favorable⁹. Dans l'étude PRIMA, l'ER a été associée à un taux plus élevé d'effets indésirables de grade 3 ou 4, principalement des cytopénies (5,2 % dans le groupe ER c. 1,6 % dans le groupe observation) et des infections (4,4 % dans le groupe ER c. 1,0 % dans le groupe observation)³. La bendamustine entraîne une lymphodéplétion et lorsqu'elle est utilisée en association avec un traitement anti-CD20, les risques de cytopénies, d'infections et de mauvaise réponse à la vaccination sont accrus. L'étude GALLIUM a réparti aléatoirement les patients atteints de LF entre une immunochimiothérapie à base de rituximab suivie d'un ER et une immunochimiothérapie à base d'obinutuzumab suivie de l'obinutuzumab en entretien. Le schéma chimiothérapeutique était choisi par le centre entre le CHOP, le CVP ou la bendamustine¹⁰. Au cours de la phase d'entretien, environ 12,8 à 16,7 % des patients ayant reçu la bendamustine en induction ont présenté des infections de grades 3 à 5, soit près du double des patients ayant reçu le CVP (2,3 à 8,8 %) ou le CHOP (3,9 à 5,9 %) en induction. Dans une analyse rétrospective comparant les patients traités par BR à ceux traités par R-CHOP/R-CVP pour un LF en Ontario, il a été observé que les admissions pour une infection étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien après le BR¹¹.

En ce qui concerne l'induction avec le rituximab en monothérapie (administré en quatre doses hebdomadaires), l'essai clinique randomisé de phase III RESORT a comparé l'entretien au rituximab versus le retraitement avec du rituximab (administré en une dose unique tous les 3 mois, jusqu'à l'échec du traitement). Aucune différence n'a été observée dans le temps écoulé avant l'échec du traitement entre les deux approches¹². Dans les études récentes, les résultats des paramètres secondaires à long terme ont montré une supériorité de l'ER en ce qui concerne l'absence de traitement cytotoxique et la durée de la réponse. Aucun avantage en termes de SG n'a cependant été observé. Il est à noter que ces résultats sont moins pertinents pour la pratique canadienne, car l'induction avec du rituximab en monothérapie est peu utilisée.

Lymphome à cellules du manteau

Le traitement standard des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) comprend le rituximab et un régime de chimiothérapie sélectionné en fonction de leur admissibilité à la greffe. L'essai clinique randomisé de phase III *MCL Elderly* portait sur des patients âgés de plus de 65 ans répartis entre le R-FC (rituximab, fludarabine et le cyclophosphamide) ou le R-CHOP lors de l'induction, avec une deuxième randomisation pour un traitement d'entretien au rituximab ou à l'interféron-alpha jusqu'à la progression de la maladie. Outre l'amélioration de la SG avec le R-CHOP, les patients ayant reçu un ER après le R-CHOP ont bénéficié d'une amélioration de la SSP et de la SG, ce qui ne fut pas le cas après le R-FC¹³. Les patients non admissibles à une greffe sont traités le plus souvent avec le BR. Une analyse de sous-groupe de la cohorte LMC de l'étude BRIGHT a montré un bénéfice similaire de SSP, mais pas de SG, bien qu'il semble y avoir plus de preuves en faveur comparativement au LF⁴. Dans une analyse rétrospective américaine du monde réel, le schéma BR suivi d'un ER a été associé à une amélioration significative du temps avant le prochain traitement (TTNT) en contexte réel de soin par rapport au BR seul (65,4 mois [IC à 95 % : 61,6 à 75,6] vs 37,7 mois [IC à 95 % : 33,1 à 41,2], respectivement ($p < 0,001$). Il en a été de même pour la SG (89,5 mois [IC à 95 % : 80,0 à 108,6] vs 78,1 mois; [IC à 95 % : 62,9 à 93,5]), respectivement ($p < 0,001$)¹⁴.

La norme de soins pour les patients atteints de LCM admissibles à la greffe est le rituximab combiné à une chimiothérapie contenant de la cytarabine, suivi d'une autogreffe de cellules souches (AGCS). L'utilisation de l'ER après la GCS est fortement soutenue par des données probantes. Dans l'essai de phase III LyMa, des patients âgés de moins de 66 ans ont été randomisés entre un ER pendant 2 ans ou une observation, après une induction par R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, cytarabine et cisplatine), suivie d'une AGCS. Après un suivi de 7 ans, l'entretien au rituximab était associé à une amélioration de la survie sans événement et de la SSP¹⁵. Une revue systématique et une méta-analyse qui ont examiné 6 ECR avec des critères d'inclusion similaires, y compris l'ER dans le LCM, ont trouvé des améliorations de la SSP avec l'entretien, en particulier après le R-CHOP ou

une induction contenant de la cytarabine, et après R-CHOP en contexte de rechute¹⁶.

Macroglobulinémie de Waldenström

Les options de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) diffèrent quelque peu de celles du LF. Le traitement de la MW peut impliquer une utilisation plus fréquente du rituximab en monothérapie, ainsi que l'activité particulière d'agents telle que les inhibiteurs du protéasome et les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, entre autres¹⁷. L'essai randomisé de phase III NHL-2008 MAINTAIN a comparé le rituximab en entretien tous les 2 mois pour 2 ans versus l'observation chez des patients traités en induction par 6 cycles de BR. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la SPP, ni pour la SG (cette dernière était non atteinte dans les deux bras)¹⁸. L'entretien au rituximab en tant que thérapie standard pour la MW ou le lymphome lymphoblastique n'est actuellement pas recommandée par les lignes directrices de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) et du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Lymphome de la zone marginale

L'utilisation courante de l'ER après une induction avec le BR dans le lymphome de la zone marginale (LZM) au Canada est basée sur une extrapolation des données de l'ER dans le LF. Cependant, aucun ECR n'a été réalisé dans cette population de patients. Dans le cadre de l'étude RESORT, il y avait un sous-groupe de patients atteints de lymphomes non folliculaires composé de 71 patients atteints de LZM et de 57 atteints de lymphome à petits lymphocytes (LPL)¹⁹. Les résultats pour les patients atteints de LZM et de LPL étaient similaires à ceux du groupe LF. L'entretien au rituximab chez les répondeurs s'est traduit par une amélioration du temps médian jusqu'à l'échec du traitement et du temps médian jusqu'à la première thérapie cytotoxique. Cette étude est citée par le NCCN comme soutenant l'inclusion de l'ER comme traitement de première intention prolongé facultatif dans le LZM. Mais comme dans le cas du LF, l'utilisation du rituximab en monothérapie pour l'induction est rarement choisie pour les patients atteints de LZM au Canada, ce qui réduit la pertinence de ces données.

Thérapie anti-CD20 et COVID-19

La pandémie de COVID-19 a influencé la discussion sur les risques et les avantages de l'entretien par le rituximab. Un certain nombre d'études ont montré que les patients atteints d'hémopathies malignes et qui avaient reçu un anti-CD20 réagissaient moins bien à la vaccination^{20,21} et qu'ils avaient de moins bons résultats lorsqu'ils contractaient la COVID-19^{22,23}. Une étude rétrospective multicentrique incluant 16 hôpitaux français a évalué 111 patients atteints de lymphome et admis à l'hôpital en mars et avril 2020 avec la COVID-19²⁰. L'étude a rapporté que 85 % des patients avaient un LNH à cellules B et que 71 % avaient reçu un traitement pour un lymphome dans les 12 mois précédant l'admission (63 % avaient reçu un traitement par anti-CD20). Un traitement récent par anti-CD20 était associé à une durée de séjour prolongée (RRI 2,26; IC à 95 % : 1,42 à 3,6, $p < 0,001$) et à un risque de décès plus élevé (RRI 2,17; IC à 95 % : 1,04 à 4,52) $p = 0,039$.

La cohorte française mentionnée ci-haut était une population non vaccinée admise à l'hôpital au début de la pandémie. Une méta-analyse récente examinant les résultats de la COVID-19 dans les indications de lymphome et de non-lymphome²¹, y compris les études publiées jusqu'en juin 2023, qui prend également en compte les patients vaccinés, a montré que l'utilisation d'anti-CD20 était associée à un risque significativement accru de maladie grave (rapport de cotes groupées 2,95, IC : 2,30 à 3,78) et de mortalité (rapport de cotes groupées 2,14, IC : 1,37 à 3,35).

Résumé

En fin de compte, le choix d'ajouter l'entretien au rituximab dans notre ère actuelle de traitement de première ligne des lymphomes indolents CD20-positifs nécessite une évaluation individualisée des risques et des avantages associés. Dans le cas du LCM, les preuves du bénéfice de l'ER sont claires, à la fois après une AGCS et après une induction au BR chez les patients non admissibles à l'AGCS. Dans la MW, les données issues d'ECR ont montré un manque de bénéfice. Pour le LZM, les données sont tout simplement insuffisantes. Dans le LF, l'ampleur du bénéfice de l'ER après le R-CHOP ou le R-CVP est considérable, avec une SSP médiane plus que doublée, passant de 4 à 10 ans. Cependant, alors que le BR améliore déjà la SSP à près de 6 ans

sans entretien, il n'existe pas de preuves de niveau 1 étayant un avantage supplémentaire de l'ER.

Une discussion sur l'ER ou l'observation chez un patient atteint de LF après une induction avec le BR devrait comprendre les points importants suivants. Reconnaître que les meilleures preuves en faveur de l'ER sont extrapolées à partir d'une population de patients ayant reçu un traitement d'induction inférieur. La profondeur de la réponse après l'induction (RC ou RP) peut influencer le degré du bénéfice de l'entretien par rituximab. Qu'il existe des preuves claires de risques infectieux potentiels et de risques liés à la COVID. Enfin, l'objectif de prolonger l'état de rémission actuel doit être nuancé en sachant que des traitements ultérieurs plus efficaces sont sur le point d'émerger (**Tableau 1**).

Auteur correspondant :

D^r David Macdonald

Courriel : davidmacdonald@toh.ca

Divulgations des liens financiers :

E.K. : Aucun à déclarer.

D.M. : Honoraires de consultation : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Kite/Gilead, Roche, Seagen

Références

1. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, 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;28(17):2853-2858. doi:10.1200/JCO.2009.26.5827
2. Le M, Ghazawi FM, Alakel A, Netchiporouk E, Rahme E, Zubarev A, et al. Incidence and mortality trends and geographic patterns of follicular lymphoma in Canada. *Curr Oncol.* 2019;26(4):e473-e481. doi: 10.3747/co.26.4625
3. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2815-2824. doi:10.1200/JCO.19.01073
4. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):984-991. doi:10.1200/JCO.18.00605

Étude/Devis	N° de patients	Traitement d'induction	Comparaison	Résultats
Rummel <i>et al.</i> (StiL-NHL1)/ECR ⁴	447	BR vs R-CHOP	Aucun entretien dans les 2 groupes	SSPm : 69,5 vs 31,2 mois SG : non statistiquement significative ($p = 0,249$) TTNT médian : NA (IC à 95 % : 124,9 à NA) vs 56 mois (IC à 95 % : 39,1 à 82,0)
Lymphome folliculaire				
Bachy <i>et al.</i> (PRIMA)/ECR ²	1018	R-CHOP ou R-CVP ou R-FCM	ER x 2 ans vs observation	SSP : 10,5 vs 4,1 ans ($p < 0,001$) SG : NA vs NA ($p = 0,7948$) TTNCT : NA vs 9,3 ans ($p < 0,001$)
Kahl <i>et al.</i> (PRIMA)/ECR ¹¹	289	Rituximab x 4 doses	ER vs retraitement avec rituximab	7 ans depuis la 1 ^{re} thérapie cytotoxique : 83 % vs 63 % ($p = 0,001$) SG : 83 % vs 84 % ($p = 0,5972$)
Hill <i>et al.</i> /analyse rétrospective ⁶	640	BR	ER vs observation	SSP à 3 ans : 84,2 % vs 61,2 % ($p < 0,001$) SG à 3 ans : 94,3 % vs 85,1 % ($p = 0,001$)
Lymphome à cellules du manteau				
Sarkozy <i>et al.</i> (LyMA)/ECR ¹⁴	240	R-DHAP + Autogreffe de cellules souches	ER x 2 ans vs observation	SSE : NA vs 5,8 ans ($p < 0,0001$) SSP : NA vs 6,1 ans SG estimée à 7 ans : 83,2 % vs 72,2 % ($p = 0,087$)
Macroglobulinémie de Waldenström				
Rummel <i>et al.</i> (StiL-NHL7-2008 MAINTAIN)/ECR ¹⁷	288	BR	ER vs observation	SSP : 101 vs 83 mois ($p = 0,32$) SG : NA dans les 2 groupes

Tableau 1. Résumé des essais contrôlés randomisés pertinents qui étudient le traitement d'entretien pour les lymphomes indolents CD20+; avec l'aimable autorisation de Edward Koo, M.D. et de David A. MacDonald, M.D., FRCPC.

Abréviations : BR : bendamustine, rituximab; ECR : essai contrôlé randomisé; ER : entretien avec le rituximab; NA : non atteinte; R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-CVP : rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone; R-FCM : rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; R-DHAP : rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine; SG : survie globale; SSE : survie sans événement; SSP : survie sans progression; TTNT : *time to next treatment* (temps avant le prochain traitement); TTNCT : *time to next chemotherapy treatment* (temps avant la prochaine chimiothérapie).

5. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, Heider A, von Gruenhagen U, Losen C, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: nine-year updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):7501. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7501
6. Kahl BS, Burke JM, van der Jagt R, Chang J, Wood P, Hawkins TE, et al. Assessment of maintenance rituximab after first-line bendamustine-rituximab in patients with follicular lymphoma: an analysis from the BRIGH2 trial. *Blood*. 2017;130 (Supplement 1):484. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.484.1484
7. Hill BT, Nastoupil LJ, Winter A, Becnel M, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;184(4):524-535. doi: 10.1111/bjh.15720
8. Rummel M, Buske C, Hertenstein B, Lerchenmüller C, Koenigsmann M, Lange E, et al. Four versus two years of rituximab maintenance (R-maintenance) following bendamustine plus rituximab (B-R): initial results of a prospective, randomized multicenter phase 3 study in first-line follicular lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN study). *Blood*. 2018;130 (Supplement 1):483. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.483.483
9. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):144-152. doi: 10.1200/JCO.18.00400
10. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJ, et al. Obinutuzumab versus rituximab immunochemotherapy in previously untreated iNHL: final results from the GALLIUM study. *Hemasphere*. 2023;7(7):e919. doi:10.1097/HS9.0000000000000919
11. Suleman A, Aktar SJ, Ante Z, Liu N, Chan K, Cheung MC, et al. Outcomes of patients with indolent lymphoma treated with bendamustine plus rituximab compared to rituximab plus CVP or CHOP chemoimmunotherapy in Ontario. *Br J Haematol*. 2023;202(6):1104-1118. doi: 10.1111/bjh.18972
12. Kahl BS, Jegede O, Peterson CG, Swinnen LJ, Habermann TM, Schuster SJ, et al. Long-term follow-up of the RESORT study (E4402): a randomized phase III comparison of two different rituximab dosing strategies for low-tumor burden follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024;42(7):774-778. doi:10.1200/JCO.23.01912
13. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma (MCL): long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):248-256. doi: 10.1200/JCO.19.01294
14. Martin P, Cohen JB, Wang M, Kumar A, Hill B, Villa D, et al. Treatment outcomes and roles of transplantation and maintenance rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results from large real-world cohorts. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):541-554. doi:10.1200/JCO.21.02698
15. Sarkozy C, Thieblemont C, Obéric L, Moreau A, Bouabdallah K, Damaj G, et al. Very long-term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle cell lymphoma included in the LYMA trial, a LYSA study. *J Clin Oncol*. 2024;42(7):769-773. doi:10.1200/JCO.23.01586
16. Vidal L, Gafter-Gvili A, Dreyling M, Ghielmini M, Witzens-Harig M, Shpilberg O, et al. Maintenance treatment for patients with mantle cell lymphoma. *Hemasphere*. 2018;2(4):e136. doi:10.1097/HS9.0000000000000136
17. Saurabh Zanwar, Abeykoon JP. Treatment paradigm in Waldenström macroglobulinemia: frontline therapy and beyond. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221093962. doi:10.1177/20406207221093962
18. Rummel MJ, Lerchenmuller CA, Hensel M, Goerner M, Buske C, Schulz H, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenström's macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):343. doi: 10.1182/blood-2019-121909
19. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol*. 2016;173(6):867-875. doi: 10.1111/bjh.14007
20. Wirth SRM, Podar K, Pecherstorfer M, Wohlfarth P, Jaeger U, Singer J. Evaluation of antibody responses in patients with B-Cell malignancies after two and three doses of Anti-SARS-CoV-2 S vaccination-a retrospective cohort study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):524. doi: 10.3390/cancers15020524
21. Liatsou E, Ntanasis-Stathopoulos I, Lykos S, Ntanasis-Stathopoulos A, Gavriatopoulou M, Psaltopoulou T, et al. Adult patients with cancer have impaired humoral responses to complete and booster COVID-19 vaccination, especially those with hematologic cancer on active treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8):2266. doi: 10.3390/cancers15082266
22. Duléry R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol*. 2021;96(8):934-944. doi: 10.1002/ajh.26209
23. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS, Thiruchelvam K. Systematic review and meta-analysis of anti-CD20 treatments in patients with COVID-19: an assessment of severe illness and mortality outcomes. *Inflammopharmacology*. 2023;31(6):3339-3355. doi: 10.1007/s10787-023-01349-z