20. *Tobias JS*. Endocrine approaches for the treatment of early and advanced breast cancer in postmenopausal women. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:2112–9.
21. *Howell A, Cuzick J, Baum M i sur*. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60–2.
22. *Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M*. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. Crit Rev Oncol Hematol 2004;51:55–67.
23. *Howell SJ, Johnston SR, Howell A*. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004;18:47–66.
24. *Osborne CK, Fuqua SA*. Mechanisms of tamoxifen resistance. Breast Cancer Res Treat 1994;32:49–55.
25. *Ring A, Dowsett M*. Mechanisms of tamoxifen resistance. Endocr Relat Cancer 2004;11:643–58.
26. *Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N*. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project b-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:684–90.
27. *Osborne CK, Bardou V, Hopp TA i sur*. Role of the estrogen receptor coactivator A/B1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:353–61.
28. *Nicholson RI, Staka C, Boyns F, Hutcheson IR, Gee JMW*. Growth factor-driven mechanisms associated with resistance to estrogen deprivation in breast cancer: new opportunities for therapy. Endocr Relat Cancer 2004;11:623–41.
29. *Gradishar WJ*. Tamoxifen – what next? Oncologist 2004;9:378–84.
30. *Howell A, DeFriend D, Robertson J, Blamey R, Walton P*. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. Lancet 1995;345:29–30.
31. *Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI*. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1):S2–S6.
32. *Robertson JF*. Selective oestrogen receptor modulators/new antioestrogens: a clinical perspective. Cancer Treat Rev 2004;30:695–706.
33. *Robertson JF, Come SE, Jones SE i sur*. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. Eur J Cancer 2005; 41:346–56.
34. *Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ i sur*. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5,(10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Cancer Res 2001;61:6739–46.
35. *Possinger K*. Fulvestrant – a new treatment for postmenopausal women with hormone-sensitive advanced breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2004;5:2549–58.
36. *Robertson JF, Erikstein B, Osborne KC i sur*. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. Clin Pharmacokinet 2004;43:529–38.
37. *Robertson JF, Harrison M*. Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. Br J Cancer 2004;90 Suppl 1:S7–10.
38. *Osborne CK, Pippen J, Jones SE i sur*. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American Trial. J Clin Oncol 2002;20:3386–95.
39. *Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J i sur*. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20:3396–403.
40. *Robertson JF, Osborne CK, Howell A i sur*. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003;98:229–38.
41. *Howell A, Robertson JF, Abram P i sur*. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22: 1605–13.
42. *Vergote I, Robertson JF, Kleeberg U, Burton G, Osborne CK, Mauriac L*. Trial 0020 Investigators; Trial 0021 Investigators. Postmenopausal women who progress on fulvestrant (žFaslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 2003;79:207–11.
43. *Howell A*. Postmenopausal women with advanced breast cancer who progress on Fulvestrant or tamoxifen retain sensitivity to further endocrine therapies. Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):S72.
44. *Johnston S*. Fulvestrant and the sequential endocrine cascade for advanced breast cancer. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1):S15–8.
45. *Vergote I, Robertson JFR*. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. Br J Cancer 2004;90(Suppl 1): S11–4.

RITUKSIMAB U LIJEČENJU B-STANIČNIH NE-HODGKINOVIH LIMFOMA

RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA

ZDRAVKO MITROVIĆ, IGOR AURER*

Deskriptori: Non-Hodgkin limfom – farmakoterapija; B-stanični limfom – farmakoterapija; Monoklonska protutijela – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Protutumorski lijekovi – terapijska upotreba, primjena i doziranje; Antigeni, CD20 – imunologija

Sažetak. Rituksimab, kimerično anti-CD20 monoklonsko protutijelo, u zadnjih je nekoliko godina postao dio standardne terapije B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma. Različitim mehanizmima dovodi do deplecije CD20+ stanica, aktivan je u monoterapiji, a posebno u kombinaciji s različitim citostaticima. Dokazan je i povoljan učinak na *in vivo* eliminaciju tumorskih stanica iz transplantata hematopoetskih matičnih stanica. Nuspojave su uglavnom vezane uz infuziju, blage do umjerene, posredovane su oslobađanjem citokina. Zbog drugačijeg mehanizma djelovanja, dodatak rituksimaba kemoterapiji ne

*** Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar, Zagreb** (Zdravko Mitrović, dr. med.; prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Mitrović, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. lipnja 2005., prihvaćeno 3. listopada 2005.

uzrokuje povećanje toksičnosti. Kombinacija rituksimaba i kemoterapije povećava stopu remisija u indolentnim limfomima te poboljšava preživljenje bolesnika s agresivnim limfomima.

Descriptors: Lymphoma, Non-Hodgkin – drug therapy; Lymphoma, B-cell – drug therapy;
Antibodies, monoclonal – therapeutic use, administration and dosage;
Antineoplastic agents – therapeutic use, administration and dosage; Antigens, CD20 – immunology

Summary. Rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody, has become a part of standard treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma in the last several years. Depleting CD20+ cells by various mechanisms, it is active as a single agent and particularly when combined with chemotherapy. It is effective in »in vivo« elimination of neoplastic cells from the hematopoetic stem cell transplant. Side-effects are mostly infusion related, mild to moderate, mediated by cytokine release. Because of different mechanisms of action, adding rituximab to chemotherapy does not cause additional toxicity. Combination of rituximab and chemotherapy improves response rates in indolent lymphomas and survival in aggressive lymphomas.

Liječ Vjesn 2006;128:36–42

Rituksimab (u Europi pod tvorničkim imenom Mabthera®, Hoffmann-La Roche AG) jest IgG1 kapamonoklonsko protutijelo usmjereno protiv CD20-receptora, molekule koja se nalazi samo na površini B-limfocita. Građen je od ljudske konstantne regije i mišje varijabilne regije, što mu daje optimalna farmakokinetska svojstva. Rituksimab smanjuje broj cirkulirajućih CD20-stanica različitim mehanizmima: citotoksičnošću posredovanom komplementom (CDC), citotoksičnošću ovisnom o protutijelima (ADCC) te indukcijom apoptoze.[1] Uz to, dokazano je da pojačava citotoksičnu aktivnost nekih lijekova.[2] Budući da CD20 normalno ne cirkulira slobodno u plazmi, ne odbacuje se niti internalizira, kao i da nije podložan regulaciji,[3] predstavlja odličnu metu za ciljanu terapiju. Fiziološka uloga CD20-molekule nije poznata, smatra se da je važna za razvoj i diferencijaciju B-limfocita.[4] Nije izražen na matičnim stanicama, ranim limfoblastima i zrelim plazma-stanicama. Od 1997. godine kada je odobren u SAD-u za liječenje CD20-pozitivnih indolentnih limfoma u relapsu, njegova se primjena iz godine u godinu diljem svijeta povećavala, a spektar kliničkih indikacija proširen je i na druge maligne, ali i autoimunosne bolesti, u čijoj je patogenezi bitna proliferacija CD20-pozitivnih limfocita.

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1998. godine[5] neoplazme limfocita se dijele na B, T i NK ne-Hodgkinove limfome (NHL) te Hodgkinovu bolest (tablica 1). Oko 90% NHL-a je CD20+. Njihova učestalost među neoplazmama raste. Prema podacima iz SAD-a NHL su peti po učestalosti i peti najčešći uzrok smrti od tumora.[6] U Hrvatskoj se incidencija limfoma procjenjuje na 600 do 800 slučajeva, od čega oko 70% čine NHL.

Svrha ovog članka je sažeto prikazati dosad objavljene rezultate kliničkih studija vezanih uz primjenu rituksimaba u liječenju NHL-a. Detaljnije su prikazani radovi vezani uz indikacije za koje se rituksimab najčešće rabi u našoj zemlji.

Doziranje i toksičnost rituksimaba

Doziranje

Općeprihvaćena, standardna doza u većini kliničkih pokusa rituksimaba iznosi 375 mg/m^2, iako je to zapravo minimalna učinkovita doza. Moguće je da bi više doze dovele do povećanja stope odgovora, no to nije ekstenzivno istraživano. Rituksimab se primjenjuje ambulantno, uz kemoterapiju, odnosno najčešće jedanput na tjedan kroz minimalno 4 tjedna u monoterapiji.

Toksičnost

Rituksimab je općenito dobro podnošljiv lijek s malo teških nuspojava. Nuspojave su najčešće vezane uz infuziju. Većina bolesnika prilikom prve infuzije ili neposredno nakon nje ima blage do umjerene simptome poput vrućice, zimice, tresavice, glavobolje, svrbeža. Više od 95% tih simptoma blagog je do umjerenog karaktera i prestaju nakon privremenog prekida infuzije odnosno primjene simptomatske terapije.[7] Primjenom premedikacije neposredno prije infuzije, nastoji se smanjiti učestalost i težina takvih nuspojava. Ipak, moguć je i razvoj težih nuspojava poput bronhospazma, hipotenzije, angioedema, a opisane su i letalne plućne i kardiovaskularne komplikacije. Takve nuspojave češće su u bolesnika s velikom tumorskom masom, koji uz to imaju srčanu i plućnu bolest pa se tada preporučuje frakcionirana primjena rituksimaba uz poseban nadzor. Patofiziološka osnova takvih nuspojava je sindrom oslobađanja citokina, posredovan upalnim citokinima kao što su TNF-α, IL-8, interferon-γ.[8]

Rituksimab, uništavajući CD20-pozitivne limfocite, uzrokuje limfopeniju u perifernoj krvi, koja nema značajnije posljedice za bolesnika. U rijetkim slučajevima moguća je prolongirana hipoplazija koštane srži. Također, opisani su slučajevi fatalnog zatajenja srca, bronhiolitisa, plućne fibroze, Stevens-Johnsonov sindrom, serumska bolest itd. Međutim, te su nuspojave izrazito rijetke, tako da je rituksimab u usporedbi s drugim antitumorskim lijekovima, vrlo siguran.

Rituksimab u indolentnim NHL-ima

Indolentni limfomi su podskupina koja čini 40% svih NHL-a, u krajevima s umjerenom klimom su uglavnom B-imunofenotipa (tablica 1). Najčešći oblik indolentnih limfoma su folikularni limfomi, koji čine oko 20% svih NHL-a. Histološki dijele se u tri gradusa, ovisno o broju velikih stanica u vidnome polju. Gradus I i II ubrajaju se u indolentne limfome, za razliku od gradusa III folikularnog limfoma koji se svrstava u agresivne limfome. Pojavnost tih bolesti je najveća u srednjoj i starijoj životnoj dobi, a često pridruženi komorbiditet ograničava mogućnost agresivnijeg liječenja.

Nema jedinstvenog i općeprihvaćenoga terapijskog pristupa u liječenju indolentnih limfoma. Terapijski pristup sastoji se od opservacije, kemoterapije uobičajenim citostaticima, primjene interferona pa sve do agresivnijeg kemoterapijskog liječenja i transplantacije koštane srži. Odgovor na uobičajenu uvodnu terapiju je u pravilu dobar, no stopa relapsa je visoka i bolest unatoč terapiji polagano napreduje tako da je preživljavanje bolesnika s indolentnim limfomima u zadnjih tridesetak godina ostalo nepromijenjeno, medijan preživljenja iznosi približno 7–10 godina.[9]

Razvoj monoklonskih protutijela, čiji je mehanizam djelovanja drugačiji od citostatske terapije, otvorio je nove mogućnosti liječenja ovih bolesti. Brojne kliničke studije

Tablica 1. *SZO – podjela B-limfocitnih neoplazma*
Table 1. *WHO – classification of B-lymphoid neoplasms*

Nezreli (prekursorski) zloćudni tumori B-limfocita
Precursor B-cell neoplasms
- Nezrela B-limfoblastična leukemija/limfom
  Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Zreli zloćudni tumori B-limfocita
Mature (peripheral) B-cell neoplasms
- **B-kronična limfocitna leukemija limfom malih limfocita**
  B-cell chronic lymphocytic leukemia small lymphocytic lymphoma
- B-prolimfocitna leukemija/B-cell prolymphocytic leukemia
- **Limfoplazmocitoidni limfom/Lymphoplasmacytic lymphoma**
- **B-stanični limfom marginalne zone slezene**
  Splenic marginal zone B-cell lymphoma
- **Leukemija vlasastih stanica/Hairy cell leukemia**
- Multipli mijelom/plazmocitom/Plasma cell myeloma/plasmacytoma
- **Ekstranodalni limfom marginalne zone B-stanica MALT tipa**
  Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type
- **Nodalni limfom marginalne zone B-stanica**
  Nodal marginal zone B-cell lymphoma
- **Folikularni limfom/Follicular lymphoma**

– **gradus/grade 1**
– **gradus/grade 2**
– gradus/grade 3
- Limfom plaštenih stanica/Mantle-cell lymphoma
- Difuzni limfom velikih B-stanica/Diffuse large B-cell lymphoma
- Burkittov limfom/leukemija/Burkitt's lymphoma/leukemia

* entiteti utisnuti podebljano ubrajaju se u indolentne limfome
/bolded entities represent indolent lymphoma

pokazale su učinkovitost primjene rituksimaba kao monoterapije i/ili u kombinaciji s drugim agensima.

Rituksimab kao monoterapija

U prvoj velikoj pilotskoj studiji, 166 bolesnika u relapsu ili s refraktornim indolentnim NHL-om, liječeno je rituksimabom kao monoterapijom u dozi od 375 mg/m^2/tjedan, 4 tjedna.[10] Oko 50% bolesnika je odgovorilo (6% KR i 42% PR) uz medijan trajanja najboljeg odgovora oko 11 mjeseci. Ohrabrujući početni rezultati uz prihvatljivu toksičnost bili su poticaj za nastavak istraživanja i primjenu rituksimaba u ranijim fazama bolesti. Kod novodijagnosticiranih bolesnika terapija rituksimabom dovodi do odgovora u oko 70% bolesnika, uz različit postotak kompletnih remisija.[11,12] Međutim, medijan vremena do progresije bolesti je kratak, oko 2 godine. Iz navedenih rezultata zaključuje se da rituksimab kao monoterapija ima dobar, no samo privremen učinak u asimptomatskih bolesnika s indolentnim NHL-om koji nema veliku tumorsku masu.

Rituksimab u kombinaciji s kemoterapijom

Upotreba rituksimaba u kombinaciji s kemoterapijom potaknuta je istraživanjima *in vitro* gdje je pokazano da rituksimab povećava osjetljivost limfomskih stanica na dalju kemoterapiju.[2,13] S obzirom na drugačiji mehanizam djelovanja i vrlo prihvatljivu toksičnost, provedena su brojna istraživanja u kojima je rituksimab pridodan nekoj od uobičajenih terapijskih shema (tablica 2). Prvu studiju u kojoj je rituksimab kombiniran s kemoterapijom proveli su Czuczuman i sur. gdje je 38 bolesnika (31 prethodno neliječen) primilo CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon) i rituksimab, ukupan odgovor je iznosio 100% (od toga 87% KR i nKR), a medijan vremena do progresije bolesti i dužina odgovora iznosili su 82,3 mjeseca odnosno 83,5 mjeseci nakon praćenja od 9 godina.[14] Slična stopa ukupnog odgovora (80% KR i nKR, 10% PR) postignuta je kombinacijom rituksimaba i fludarabina u 40 bolesnika s indolentnim limfomom bez obzira na to da li su ranije primali terapiju ili ne, a medijan trajanja odgovora nije dosegnut nakon 40-mjesečnog praćenja.[15] Približna stopa odgovora, uz manje kompletnih remisija, postiže se klorambucilom i rituksimabom u indukciji i održavanju (63% KR, 26% PR).[16] Prvih 25 prethodno liječenih i neliječenih bolesnika s indolentnim limfomom koji su u KBC-u Zagreb primali rituksimab u kombinaciji s CHOP-om ili FND-om (fludarabin, mitoksantron, deksametazon) postigli su ukupni odgovor 88% (64% KR, 24% PR).[17]

Za većinu folikularnih limfoma karakteristična je translokacija t(14;18) što dovodi do pojačane ekspresije gena bcl-2 i uzrokuje otpornost na kemoterapiju. Bcl-2-pozitivnost može se pratiti PCR-om i rabi se kao biljeg minimalne rezidualne bolesti. Pokazano je da rituksimab dovodi do bcl-2-negativizacije u više od polovice bcl-2-pozitivnih bolesnika (50%–88%), bez obzira na prethodnu terapiju.[11,15,18] Bcl-2-negativni bolesnici nakon terapije imaju manji rizik od relapsa i duže preživljenje.

Nekoliko je objavljenih randomiziranih studija u kojima je dodatak rituksimaba standardnim protokolima postigao značajno bolji odgovor u odnosu na terapiju bez rituksimaba (tablica 2). Marcus i sur. uspoređivali su CVP (ciklofosfamid, vinkristin i prednison) s rituksimabom i bez njega na ukupno 321 bolesniku s neliječenim folikularnim limfomom stadija III i IV – ukupni odgovor nakon R-CVP-a iznosio je 81% (41% KR) naspram 57% (10% KR) nakon CVP-a, a medijan vremena do progresije bolesti 32 mjeseca naspram

Tablica 2. *Kombinacija rituksimaba i kemoterapije u indolentnim NHL-ima*
Table 2. *Combination of rituximab and chemotherapy in indolent NHL*

Autor Authors	Karakteristike bolesnika Characteristics of the patients	Broj bolesnika Number of pts.	Terapija Therapy	% kompletnih (KR) i parcijalnih (PR) remisija % complete (KR) and partial (PR) remissions
Czuczuman i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	38	6 R-CHOP	87% KR, 13%PR
Colombat i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	40	7 R + 6 fludarabin	80% KR, 10%PR
Martinelli i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	27	R + klorambucil chlorambucil	63%KR, 23%PR
Aurer i sur.	– liječeni i neliječeni treated and untreated	25	R-CHOP ili/or R-FND	64%KR, 24%PR
Marcus i sur.	– prethodno neliječeni previously untreated	321	8 R-CVP 8 CVP	57%KR, 24%PR 10%KR, 41%PR
Forstpointner i sur.	– u relapsu relapsed	65	4 R-FCM 4 FCM	40%KR, 54%PR 23%KR, 47%KR

15 mjeseci, uz medijan praćenja 30 mjeseci.[19] Rezultati studije njemačke grupe autora u kojoj je 128 bolesnika u relapsu s folikularnim limfomom (FL) i limfomom plaštenih stanica (MCL) randomizirano na liječenje FCM-om (fludarabin, mitoksanton, ciklofosfamid) s rituksimabom ili bez njega, ipak egzaktno ne potvrđuju razliku u ukupnom preživljenju.[20] Skupina bolesnika s folikularnim limfomom u R-FCM-grupi imala je statistički značajno bolji odgovor (94 vs. 70%, P= 0,011) u odnosu na FCM-grupu, ali razlika u izračunanom dvogodišnjem ukupnom preživljenju nije statistički značajna (90% vs. 70%, P=0,0943).

Premda svi ti rezultati upućuju na bolji odgovor (bez dodatne toksičnosti!) na kombinaciju rituksimaba i kemoterapije u odnosu na samu kemoterapiju, većina randomiziranih studija još ne može definitivno odgovoriti na pitanje produljuje li rituksimab preživljenje. Zbog indolentnoga prirodnog tijeka bolesti potrebno je dugo razdoblje praćenja bolesnika.

Rituksimab u liječenju kronične limfocitne leukemije (KLL) / limfoma malih limfocita (SLL)

Kronična limfocitna leukemija je bolest srednje i starije životne dobi, medijan dobi bolesnika u vrijeme dijagnoze iznosi 65 godina. Zbog dugoga prosječnog preživljenja, to je leukemija s najvećom prevalencijom u odrasloj dobi. Terapijski pristup sastoji se od opservacije za bolesnike u ranijem stadiju bolesti te blaže ili agresivnije kemoterapije za bolesnike s uznapredovalom bolesti, a ovisno o dobi i raspoloženju bolesnika.

Rituksimab se kao monoterapija nije pokazao uspješnim kao kod indolentnih NHL-a. U ranije liječenih bolesnika postignuta stopa odgovora iznosila je oko 20%, i to isključivo parcijalnih remisija.[21] Nešto bolji rezultati postignuti su u bolesnika kod kojih je rituksimab primijenjen kao prva linija terapije. Nezadovoljavajući odgovor KLL-a na terapiju rituksimabom tumači se smanjenom gustoćom CD20-receptora[22] ili većim brojem cirkulirajućih slobodnih CD20-molekula u plazmi nekih bolesnika s KLL.[23] Primjenom rituksimaba 3× na tjedan u standardnoj dozi od 375 mg/m^2 u 33 bolesnika, postignut je odgovor 45% (3% KR, 42% PR).[24] Postupnim povišenjem doze rituksimaba, postignuto je i proporcionalno povećanje odgovora, a bez povećanja toksičnosti.[25] Tako je pri maksimalnoj dozi od 2250 mg/m^2 odgovor iznosio 75%, ali bez postizanja kompletnih remisija. Međutim, takve »megadoze« ipak nisu prikladne za rutinsku kliničku praksu, čak ni u najbogatijim zemljama.

Kombinacija rituksimaba i citostatika rutinski davanih u liječenju KLL-a pokazala se znatno učinkovitijom. Kombinacija fludarabina i rituksimaba pokazala se učinkovitom postižući stopu odgovora na oko 90% uz 20–27% KR, ovisno o tome jesu li bolesnici prethodno liječeni.[26] Randomizirano istraživanje CALGB grupe pokazalo je prednost istodobnog davanja fludarabina i rituksimaba u odnosu na sekvencionalno, no bez utjecaja na preživljenje nakon 43 mjeseca.[27] Retrospektivna analiza iste grupe pokazala je produljenje preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja dodatkom rituksimaba fludarabinu u usporedbi sa samim fludarabinom.[28] Kombinirana primjena fludarabina, ciklofosfamida i rituksimaba (FCR) evaluirana je na 224 neliječena odnosno 177 prethodno liječenih bolesnika s KLL-om u dvije studije autora iz M.D. Anderson Cancer Center.[29,30] Na terapiju je odgovorilo 95% neliječenih bolesnika (70% KR) te 73% bolesnika u relapsu ili refraktornih (25% KR). Ukupan odgovor i stopa kompletnih remisija bila je najviša u bolesnika koji su prethodno dobro reagirali na fludarabin, a trećina bolesnika s kompletnom remisijom postigla je i molekularnu remisiju.[30]

Rituksimab u liječenju agresivnih NHL-a

Agresivni limfomi su skupina limfoidnih neoplazmi čije se preživljenje bez liječenja mjeri u mjesecima, za razliku od indolentnih limfoma. Tu pripadaju neoplazme T/NK-stanica te otprilike 50% svih B-staničnih limfoma, od kojih je najčešći difuzni velikostanični limfom (tablica 1). Od 70-ih godina prošlog stoljeća, kada je CHOP uveden kao zlatni terapijski standard, nije bilo značajnijih napredaka u liječenju agresivnih NHL-a. Iako su tijekom godina iskušavane i različite intenzivirane inačice CHOP-a +/– autotransplantacija koštane srži, postignuto je poboljšanje ishoda samo kod dijela bolesnika (uglavnom mlađih i visokorizičnih) u odnosu na standardni CHOP koji je kurativan u 40%–50% svih bolesnika.[31] Dodatkom rituksimaba standardnoj terapiji došlo je do poboljšanja u terapiji agresivnih CD20+ limfoma, kako u prvoj tako i u drugoj liniji terapije.

Prva multicentrična studija faze 2, provedena je 2001, na 34 bolesnika s novodijagnosticiranim agresivnim B-limfomom koji su liječeni sa 6 ciklusa R-CHOP-a (tablica 3).[32] Ukupni odgovor iznosio je 94%, a 61% bolesnika postiglo je kompletnu remisiju, ukupno preživljenje iznosilo je 87% nakon 62 mjeseca praćenja, što je povoljnije nego terapija samo CHOP-om (historijska skupina). Prva velika, randomizirana studija koja je usporedila CHOP s R-CHOP-om

Tablica 3. *Kombinacija rituksimaba i CHOP-a u liječenju bolesnika difuznih velikostaničnih NHL-a*
Table 3. *Combination of rituximab and CHOP in the treatment of the patients with diffuse large-cell NHL*

Autor Authors	Dob bolesnika Patients' age	Broj Number	Terapija Therapy	Odgovor i preživljenje Response and survival
Vose i sur.	različita dob different age	33	6 R-CHOP	61%KR 33%PR 5g-UP: 87%
Feugier i sur.	iznad 60 godina over 60 years	399	6 R-CHOP 6 CHOP	76% KR, 5g-UP 70% 63% KR, 5g-UP 57%
Habermann i sur.	iznad 60 godina over 60 years	632	6-8 R-CHOP + R 6-8 R-CHOP 6-8 CHOP + R 6-8 CHOP	2g-TNO 79% 2g-TNO 77% 2g-TNO 74% 2g-TNO 45%
Pfreundschuh i sur.	ispod 60 godina less than 60 years	823	6 R-CHOP 6 CHOP	81%KR, 2g-UP 94% 67%KR, 2g-UP 87%

Legenda/Legend: 2g-UP, 5g-UP – dvogodišnje, petogodišnje ukupno preživljenje, 2g-TNO – dvogodišnje trajanje najboljeg odgovora, KR – kompletna remisija, PR – parcijalna remisija / 2g-UP, 5g-UP – 2,5-years overall survival, 2g-TNO – time to treatment failure, KR – complete response, PR – partial response

bila je francuska (GELA) studija, gdje je uključeno 399 bolesnika iznad 60 godina sa stadijem II-IV difuznoga velikostaničnog B-limfoma.[33] Nakon petogodišnjeg praćenja R-CHOP se pokazao boljim u odnosu na CHOP: više kompletnih remisija (76% vs 63%, P=0,005) te statistički značajno bolji svi parametri preživljenja uključujući preživljenje bez znakova bolesti (66% vs 45%, P<0,00001) i ukupno preživljenje (70% vs 57%, P<0,0073). Korisnost dodatka rituksimaba pokazala se i u bolesnika s niskim i s visokim rizikom bolesti prema IPI-u. Pri tome, nije zabilježena veća toksičnost u grupi bolesnika koja je primala R-CHOP. Kasnije analize su pokazale da u R-CHOP grupi nije bilo razlike u preživljenju između bcl-2-pozitivnih bolesnika i bcl-2-negativnih u usporedbi s CHOP grupom.[34] Iz toga se može zaključiti da je rituksimab neutralizirao rezistenciju na kemoterapiju povezanu s bcl-2. Američka skupina autora provela je randomizirano istraživanje u kojem su 632 novodijagnosticirana bolesnika starija od 60 godina randomizirana na CHOP ili R-CHOP, a zatim su oni koji su dobro odgovorili na terapiju randomizirani na opservaciju ili održavanje rituksimabom.[35] Bolesnici koji su primali R-CHOP imali su statistički duže trajanje najboljeg odgovora te statistički granično bolje izračunano trogodišnje preživljenje (p=0,05). Terapija održavanja rituksimabom produžila je trajanje najboljeg odgovora, ali samo u skupine bolesnika koji su primali CHOP kao indukciju. Utjecaj održavanja na preživljenje nije bio statistički značajan (p=0,83). Dvogodišnje trajanje najboljeg odgovora iznosi 77% u R-CHOP, 79% u R-CHOP +R, 74% u CHOP+R, naspram 45% u CHOP grupi (P<0,0001). Prvi preliminarni rezultati MInT studije na ukupno 823 prethodno neliječena bolesnika s difuznim velikostaničnim B-limfomom niskog rizika u dobi od 18 do 60 godina potvrđuju prednost kombinacije rituksimaba i kemoterapije u odnosu na samu kemoterapiju.[36] Bolesnici liječeni sa 6 ciklusa rituksimaba i kemoterapije postigli su 81% kompletnih remisija naspram 67% u grupi bez rituksimaba (P<0,0001), duže trajanje najboljeg odgovora (76% vs 60%, P<0,00001) i bolje dvogodišnje ukupno preživljenje (94% vs 87%, P<0,001). Trajanje najboljeg odgovora posebno je izraženo u podskupine bolesnika koji nemaju veliku tumorsku masu niti dodatnih nepovoljnih čimbenika (IPI=0). Retrospektivne analize preživljenja bolesnika iz Britanske Kolumbije prije i nakon uvođenja rituksimaba u prvu liniju terapije, potvrđuju poboljšanje 2-godišnjeg ukupnog preživljenja za oko 20% u svim dobnim skupinama.[37]

Na temelju navedenih rezultata se danas R-CHOP smatra standardnom prvom linijom terapije agresivnih CD20+ NHL.

Rituksimab u liječenju limfoma plaštenih stanica

Limfom plaštenih stanica (mantle cell lymphoma – MCL) čini oko 5% svih NHL-a, pripada skupini agresivnih NHL-a. Karakteriziran je lošim odgovorom na konvencionalnu terapiju: medijan preživljenja bolesnika s MCL-om, bez obzira na vrstu liječenja, iznosi samo 3 godine.[38] Stoga ova grupa bolesnika zahtijeva agresivnije liječenje i primjenu novih lijekova.

Rituksimab kao monoterapija dovodi do odgovora u oko 30% bolesnika, no uz vrlo malen postotak kompletnih remisija i prosječno trajanje odgovora od oko godinu dana.[39,40]

Već spomenuta randomizirana studija njemačke GLSG grupe usporedila je djelotvornost FCM s rituksimabom i bez njega na 48 prethodno liječenih bolesnika.[30] Ukupni odgovor u R-FCM iznosio je 58% (29% KR, 29% PR) u usporedbi s 46% u FCM grupi (0 KR, 46% PR), P=0,282. Procijenjeno dvogodišnje ukupno preživljenje R-FCM skupine u odnosu na FCM skupinu iznosi 65% (8 bolesnika) naspram 35% (4 bolesnika), P=0,0042. Nedavno je objavljena randomizirana studija iste grupe gdje je uspoređivan CHOP i R-CHOP u 122 novodijagnosticirana bolesnika s MCL-om.[41] Bolesnici koji su primali R-CHOP postigli su bolji odgovor (94 vs 75%, P=0,0054) i veći postotak kompletnih remisija (34 vs 7%) uz bolje trajanje najboljeg odgovora (21 vs 14 mj, P=0,0131). Međutim, nije bilo razlike u preživljenju bez progresije bolesti između dviju skupina. Slične rezultate imali su i drugi autori.[42]

S obzirom na visoku stopu relapsa i progresije bolesti, bolesnici s MCL-om, ako zadovoljavaju kriterije (dob, opće stanje), podvrgavaju se intenzivnoj kemoterapiji i autolognoj transplantaciji koštane srži u većini novijih studija. Američki autori ispitivali su dodatak rituksimaba frakcioniranoj kombinaciji Hyper-CVAD/ Mtx,Ara-C (ciklofosfamid, vinkristin, doksorubicin, deksametazon naizmjence s metotreksatom i citarabinom) na 100 novodijagnosticiranih bolesnika.[43] Nakon medijana praćenja od 40 mjeseci, 3-godišnje preživljenje bez znakova bolesti ili komplikacija i ukupno preživljenje iznosi 67% odnosno 81%. Međutim, toksičnost je značajna – 8% bolesnika je umrlo od posljedica terapije.

Dodatak rituksimaba visokim dozama citostatika uz transplantaciju koštane srži i posttransplantacijsko održavanje rituksimabom dosad je pokazalo dobre rezultate: 3-godišnje preživljenje bez progresije bolesti u dvije objavljene studije iznosi 89% odnosno 80%, ukupno preživljenje 88% odnosno 89%,[44,45] a slične rezultate imaju i drugi centri.[46,47]

Na temelju navedenih rezultata danas se rituksimab smatra dijelom standardne prve linije terapije MCL-a.

Terapija održavanja rituksimabom

Kako bi produžili trajanje najboljeg odgovora nakon terapije (R, R-KT, KT, auto-TKS) u različitih vrsta limfoma, mnogi su istraživači primijenili terapiju održavanja rituksimabom.

Pokazan je povoljan utjecaj održavanja u odnosu na opservaciju nakon standardne monoterapije rituksimabom u indolentnih limfoma[48,49] iako je medijan trajanja učinka rituksimaba podjednak ako se uspoređuje ponovno liječenje i održavanje.[48]

Zinzani i sur. su na ukupno 140 prethodno neliječenih bolesnika s folikularnim limfomom prospektivno uspoređivali FM (fludarabin i mitoksantron) i CHOP nakon kojih su bolesnici prema kliničkom i molekularnom odgovoru randomizirani na rituksimab ili opservaciju.[50] Konačni rezultati daju blažu prednost FM-u u odnosu na CHOP uz pokazanu učinkovitost rituksimaba u obje skupine u smislu poboljšavanja kliničkog i molekularnog odgovora.

U agresivnih limfoma korist održavanja rituksimabom pokazana je samo u dijela bolesnika koji nisu primali rituksimab u uvodnoj terapiji što sugerira aditivnost učinka, umjesto sinergizma rituksimaba i CHOP-a.[35]

Posebno pitanje je i održavanje/konsolidacija rituksimabom nakon autologne transplantacije. Kod folikularnih i limfoma plaštenih stanica postignut je povoljan učinak na minimalnu rezidualnu bolest.[51,47] Ne postoji za sada općeprihvaćena shema davanja rituksimaba nakon transplantacije, početni rezultati ohrabruju, ali nema randomiziranih studija.

Rituksimab i transplantacija koštane srži

Dio primarno refraktornih bolesnika, kao i oni koji dožive relaps, kandidati su za drugu liniju terapije sastavljenu od intenzivne kemoterapije i autotransplantacije koštane srži.

U do sada objavljenim studijama, dodatkom rituksimaba različitim postojećim shemama (ICE, DHAP, MINE, IME)

povećan je postotak bolesnika koji postižu kompletnu remisiju, bez ometanja procesa prikupljanja matičnih stanica.[52–55] Zbog mogućnosti reinfuzije limfomskih stanica zajedno s matičnim stanicama prilikom autotransplantacije, pokušava se različitim metodama očistiti transplantat od moguće kontaminacije (CD34 selekcija, *in vitro* pročišćavanje monoklonskim protutijelima), no uspjeh je skroman, a moguće su i komplikacije.[56]

Uvođenjem rituksimaba u terapiju, postignut je učinak tzv. *in vivo* pročišćavanja, tj. dokazano je smanjenje kontaminacije transplantata tumorskim stanicama. Praćenjem molekularnih biljega bolesti kod folikularnih (t 14;18) i limfoma plaštenih stanica (t 11;14), pokazano je povećanje postotka molekularnih remisija nakon transplantacije primjenom rituksimaba.[57,58]

Također, rituksimab se sve više pridodaje standardnim protokolima u kondicioniranju.[59] No, još nije jasno odražava li se sve to i na poboljšanje u preživljenju. Potencijalna dodatna toksičnost primjene rituksimaba uz transplantaciju predmet je brojnih istraživanja. Pokazano je da rituksimab može usporiti oporavak trombocita,[60] neutrofila,[61] smanjiti razinu imunoglobulina,[62] a to teoretski može dovesti do veće učestalosti infekcija. No, nije zabilježeno da rituksimab povećava stopu infekcija nakon transplantacije, čak ni u znatno višim dozama.[59]

Rituksimab se sve više počinje dodavati standardnim citostaticima i u alo-transplantaciji koštane srži.[63,64] Osim antitumorskog učinka, preliminarni rezultati pokazuju moguću korisnost rituksimaba u prevenciji kroničnog GVHD-a.[65]

Farmakoekonomika

Rituksimab je 1997. odobren za liječenje folikularnih limfoma u relapsu, od tada su u različitim zemljama provedena farmakoekonomska istraživanja s ciljem usporedbe rituksimaba u odnosu na do tada standardnu terapiju za različite vrste NHL-a. Tako je za indolentne limfome u relapsu pokazano da primjena rituksimaba uzrokuje manje direktne troškove nego fludarabin i podjednake troškove kao CHOP.[66] Visoka cijena rituksimaba usporediva je s troškovima produžene hospitalizacije zbog nuspojava klasične kemoterapije.[67]

U agresivnim limfomima, najprije je pokazana korisnost primjene rituksimaba u starijih osoba, na temelju preliminarnih rezultata GELA studije,[33] što je dovelo do odobravanja rituksimaba u prvoj liniji terapije agresivnih limfoma stadija II-IV.[37,68] Iako su inicijalni troškovi R-CHOP-a znatno veći u odnosu na CHOP, uzimajući u obzir produženje preživljenja na duži vremenski period, R-CHOP se pokazao kao isplativa terapija za osobe starije od 60 godina.[69] I kod mlađih bolesnika R-CHOP je ekonomski prihvatljiva opcija u prvoj liniji terapije[70,71] iako je za sada potrebno pričekati konačne rezultate velikih studija kako bi se dobili precizni pokazatelji.

U Hrvatskoj rituksimab je registriran za drugu liniju terapije u kombinaciji s kemoterapijom kod CD20+ indolentnih limfoma. Nalazi se na listi i za liječenje agresivnih limfoma, međutim, u ovom trenutku HZZO ne pokriva troškove liječenja. No, čini se da bi i u našim uvjetima R-CHOP bio isplativ kao prva linija terapije agresivnih CD20+ limfoma.

LITERATURA

1. *Reff ME, Carner K, Chambers KS i sur.* Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994; 83:435–45.
2. *Demidem A, Lam T, Alas S i sur.* Chimeric anti-CD20 antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. Cancer Biother Radiopharm 1997;12:177–86.
3. *Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA i sur.* Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. Blood 1987; 69:584–91
4. *Tedder TF, Engel P.* CD20. A regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. Immunol today 1994;15:450–4
5. *Harris NL, Jaffe ES, Diebhold J i sur.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoetic and lymphoid tissues: report of the clincal advisory committee meeting Marlie house; Virginia. J Clin Oncol 1999;17:3835–49.
6. *Jemal A, Tiwari RC, Murray T i sur.* Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8–29.
7. *Boye J, Elter T, Engert A.* An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Ann Oncol 2003;14:520–35
8. *Winkler U, Jensen M, Manzke O i sur.* Cytokine–release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC C2B8). Blood 1999;94:2217–24.
9. *Horning SJ.* Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. Semin Oncol 1993;20(Suppl 5):75–88.
10. *McLaughlin P, Gillo-Lopez AJ, Link BK i sur.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma, half of the patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825–33.
11. *Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM i sur.* Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: A phase II trial in the north central cancer treatment group. J Clin Oncol 2005;23(6):1103–8.
12. *Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E i sur.* Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. Br J Haematol 2001;114:800–9.
13. *Czuczuman MS, Weaver R, Alkuzweny B i sur.* Prolonged clinical and mollecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. J Clin Oncol 2004;22(23):4711–6.
14. *Czuczuman MS, Korzyna A, Mohr A i sur.* Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23(4):694–704.
15. *Colombat P, Salles G, Brousse N i sur*. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. Blood 2001;97(1):101–6.
16. *Martinelli G, Laslzlo D, Bertolini F i sur*. Chlorambucil in combination with induction and maintenance rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2003;123(2):271–7.
17. *Aurer I, Mitrović Z, Radman I i sur*. Rituksimab u liječenju indolentnih Non-Hodgkin limfoma. Liječ Vjesn (u tisku).
18. *Rimbaldi A, Lazzari M, Manzoni C i sur*. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. Blood 2002;99(3):856–62
19. *Marcus R, Imrie K, Belch A i sur.* CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005;105(4):1417–23.
20. *Forstpointner R, Dreyling M, Repp R i sur.* 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; 104(10):3064–71.
21. *Hillmen P.* Advancing therapy for chronic lymphocytic leukemia – the role of rituximab. Semin Oncol 2004;(1 Suppl 2):22–6. Review.
22. *Golay J, Lazzari M, Facchinetti V i sur*. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD59. Blood 2001;98(12):3383–9.
23. *Manshouri T, Do KA, Wang i sur*. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. Blood 2003;101:2507–13.
24. *Byrd JC, Murphy T, Howard RS i sur.* Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. J Clin Oncol 2001;19:2153–564.
25. *O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA i sur.* Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19: 2165–70.
26. *Savage DG, Cohen NS, Hesdorffer CS i sur.* Combined fludarabine and rituximab for low grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2003;44(3):477–81.
27. *Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA i sur.* Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003;101(1):6–14.
28. *Byrd JC, Rai K, Peterson BL i sur.* Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood 2005;105(1):49–53.

29. *Keating MJ, O'Brien S, Albitar M i sur.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4079–88.
30. *Wierda W, O'Brien S, Wen S i sur.* Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4070–8.
31. *Coiffier B.* Effective immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Semin Oncol 2004;31(1 Suppl 2):7–12. Review.
32. *Vose JM, Link BK, Grossbard M i sur.* Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2001;19 (2):389–97.
33. *Feugier P, Van Hoof A, Sebban C i sur.* 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): 4117–26
34. *Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C i sur.* 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.
35. *Habermann TM, Weller E, Morrison VA i sur.* Rituximab-CHOP Versus CHOP with or without Maintenance Rituximab in Patients 60 Years of Age or Older with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): An Update. Blood 2004.
36. *Pfreundschuh M, Truemper L, Gill D i sur.* First Analysis of the Completed MabThera International (MInT) Trial in Young Patients with Low-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Addition of Rituximab to a CHOP-Like Regimen Significantly Improves Outcome of All Patients with the Identification of a Very Favorable Subgroup with IPI=O and No Bulky Disease. Blood 2004;11:48a (abstr)
37. *Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M i sur.* Introduction of Combined CHOP-Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBC) in British Columbia (BC). Blood 2004, NO11, 88a (abstr)
38. *Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F.* Mantle-cell lymphoma. Lancet Oncol 2001;2(3):141–8.
39. *Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S i sur.* Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol 2005;23(4):705–11.
40. *Foran JM, Cunningham D, Coiffier B i sur.* Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. Ann Oncol 2000;11Suppl 1:117–21.
41. *Lenz G, Dreyling M, Hoster E i sur.* Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005;23(9):1984–92.
42. *Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS i sur.* Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002;20(5):1288–94.
43. *Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA i sur.* Rituximab Plus Hypercvad (R-HCVAD) Alternating with Rituximab PlusHigh-Dose Methotrexate-Cytarabine (R-M/A) in Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Prolonged Follow-Up Confirms High Rates of Failure-Free Survival (FFS) and Overall Survival (OS). Blood 2004, NO11, 128a (abstr).
44. *Gianni AM, Magni M, Martelli M i sur.* Long-term remission in mantle-cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). Blood 2003;102:749–55.
45. *Mangel J, Leitch HA, Connors J i sur.* Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: A matched pair analysis. Ann Oncol 2004;15:283–90.
46. *Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L i sur.* Rituximab/Chemotherapy Induction Treatment Followed by High-DoseTherapy and Autologous Transplantation in Patients with Mantle Cell Lymphoma. Blood 2004, NO11, 389a (abstr).
47. *Capote FJ, Pascual MJ, Gonzalez-Barca E i sur.* Rituximab and Stem Cell Transplantation Produces Durable Remissions in Mantle Cell Lymphoma. Blood 2004, NO11, 390a (abstr).
48. *Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW i sur.* 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;23(6):1088–95.
49. *Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB i sur.* Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. Blood 2004;103(12):4416–23.
50. *Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A i sur.* Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2004;22(13):2654–61.
51. *Morschhauser F, Recher C, Milpied N i sur.* Rituximab given after high dose therapy and autologous stem cell transplantation induces durable clearance of minimal residual disease in about half of the patients with follicular non Hodgkins lymphoma: 36 Months Results of a Multicenter Open Label Phase II Trial (M39012 Trial). Blood 2004, NO11, 214a (abstr).
52. *Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD i sur.* Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103(10):3684–8.
53. *Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP i sur.* High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. Ann Oncol 2005; [Epub ahead of print].
54. *Emmanouilides C, Lill M, Telatar M i sur.* Mitoxantrone/ifosfamide/etoposide salvage regimen with rituximab for *in vivo* purging in patients with relapsed lymphoma. Clin Lymphoma. 2002;3(2):111–6.
55. *Joyce RM, Regan M, Ottaway JA i sur.* Phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). Ann Oncol 2003;14 Suppl 1:i21–7.
56. *Jacobsen E, Freedman A.* B-cell purging in autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. Lancet Oncol 2004;5(12): 711–7.
57. *Galimberti S, Guerrini F, Morabito F i sur.* Quantitative molecular evaluation in autotransplant programs for follicular lymphoma: efficacy of in vivo purging by rituximab. Bone Marrow Transplant 2003;32(1): 57–63.
58. *Gianni AM, Magni M, Martelli M i sur.* Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). Blood 2003;102(2):749–55.
59. *Khouri IF, Saliba RM, Hosing C i sur.* Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 2005;23(10):2240–7.
60. *Hoerr AL, Gao F, Hidalgo J i sur.* Effects of pretransplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2004;22(22):4561–6.
61. *Benekli M, Hahn T, Shafi F i sur.* Effect of rituximab on peripheral blood stem cell mobilization and engraftment kinetics in non-Hodgkin's lymphoma patients. Bone Marrow Transplant 2003;32(2): 139–43.
62. *Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG i sur.* Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004;103(3):777–83.
63. *Khouri IF, Lee MS, Saliba RM i sur.* Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2003;21(23):4407–12.
64. *Khouri IF, Lee MS, Saliba RM i sur*. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival. Exp Hematol 2004;32(1):28–35.
65. *Bornhaeuser M, Schwerdtfeger R, Kroschinsky F i sur.* Pretreatment with Rituximab Reduces the Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with B Cell Lymphoma. Blood 2004, NO11, 348a (abstr)
66. *Sweetenham J, Hieke K, Kerrigan M i sur.* Cost-minimization analysis of CHOP, fludarabine and rituximab for the treatment of relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the UK. Br J Haematol 1999; 106(1):47–54.
67. *Malliti M, Junot H, Fievet MH i sur.* Treatment of malignant non-Hodgkin's lymphoma. Economic impact of rituximab (Mabthera) versus conventional chemotherapy. Ann Med Interne (Paris) 2003;154(3): 139–47.
68. *National Institute for Clinical excellence (NICE).* Final appraisal determination 2003. [Http://www.nice.org.uk/Docref.aspx?o=81224].
69. *Knight C, Hind D, Brewer N i sur.* Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2004 Sep;8(37):iii, ix-xi, 1–82.
70. *Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornberger J i sur.* Cost-effectiveness of rituximab (MabThera) in diffuse large B-cell lymphoma in The Netherlands. Eur J Haematol 2005;74(3):194–202.
71. *Kuruvilla J, Cavalcanti R, Keating A i sur.* Addition of Rituximab to CHOP Is an Attractive Strategy as Primary Therapy for Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) in Patients Age <60 Years: An Economic Analysis. Blood 2004, NO11, 854a (abstr).