

Linfoma No Hodgkin: **El cáncer linfático más frecuente** *Grandes progresos en cáncer que logran curar a más pacientes*

autores:

Dra. Enriqueta Gabriela Hernández Rivera¹

Dr. Álvaro Aguayo González¹

Dr. Luis Martín Loarca Piña²

Dr. Raúl Cano Castellanos²

¹ Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)

² Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH)

1	Introducción	4
2	Evolución de la terapia en el <i>Linfoma no Hodgkin</i>	6
3	Evaluación de las medidas terapéuticas en <i>Linfoma No Hodgkin</i>	7
4	Impacto de la adición de Rituximab al estándar convencional de quimioterapia	8
5	Análisis farmacoeconómico.....	10
6	Conclusiones.....	12
7	Referencias Bibliográficas.....	13

El término linfoma hace referencia al cáncer linfático o tumores sólidos hematológicos. El *Linfoma No Hodgkin*, representa más del 90% de los casos de linfoma y se agrupan en agresivos e indolentes (de alto y bajo grado de malignidad, respectivamente). Los linfomas agresivos, tienden a crecer y extenderse rápidamente, provocando síntomas graves y notable deterioro de la salud. Por su parte, los linfomas indolentes tienen un crecimiento lento y progresivo, provocando síntomas insidiosos y de menor intensidad. Como en otros tipos de cánceres, la incidencia del *Linfoma No Hodgkin*, se ha incrementado considerablemente en las últimas dos décadas. En México, el *Linfoma No Hodgkin* constituye el tercer cáncer más común en el género masculino (7.1%) y el cuarto en el género femenino (2.6%).

El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década pasando de ser una neoplasia con alta mortalidad a ser un tipo de cáncer curable en una elevada proporción de pacientes, cuando CHOP fue el estándar de oro de tratamiento durante las pasadas dos décadas para los pacientes con *Linfoma No Hodgkin*.

Hoy en día contamos con Rituximab, que es un anticuerpo específicamente dirigido contra el CD20 que al bloquearlo induce la destrucción de las células del *Linfoma No Hodgkin* de tipo B y además las sensibiliza al efecto tóxico de la quimioterapia. Rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación y aumentar el período sin enfermedad. El tratamiento estándar actual en pacientes con *Linfoma No Hodgkin* agresivo es Rituximab-CHOP.

En el linfoma indolente la quimioterapia con Rituximab permite aumentar el tiempo que el paciente se mantiene sin enfermedad y retrasar lo más posible la eventual recaída. Sin duda, la adición de Rituximab al tratamiento del *Linfoma No Hodgkin* tiene ventajas farmacoeconómicas, demostradas en estudios de costo-utilidad, costo-efectividad, costo-consecuencias y costos relacionados con el manejo de los eventos adversos.

1 Introducción

El término linfoma hace referencia a un conjunto de tumores que se desarrollan en el sistema linfático (cáncer linfático), también conocidos como los tumores sólidos hematológicos para diferenciarlos de las leucemias. La Organización Mundial de la Salud, clasifica al linfoma, en dos tipos según su origen celular, el linfoma más frecuente es conocido como *Linfoma No Hodgkin*, donde predomina el de células “B” que representa más del 90% de los casos. (Rohatiner, 2005).

El *Linfoma No Hodgkin* tiene diversas formas de manifestarse en el paciente, por lo que desde el punto de vista práctico, para iniciar su estudio y planear el tratamiento se agrupan en agresivos e indolentes (de alto y bajo grado de malignidad, respectivamente). Los linfomas agresivos, tienden a crecer y extenderse rápidamente, provocando síntomas graves y notable deterioro de la salud, el más común de este cáncer es el Linfoma Difuso de Células grandes B (hasta el 60% de los casos). Por su parte, los linfomas indolentes tienen un crecimiento lento y progresivo, provocando síntomas insidiosos y de menor intensidad, el más representativo de estos es el Linfoma Folicular (20%) ocupando el segundo tipo más frecuente de todos los linfomas. (Harris, 1994, Jaffe, 2001).

Como en otros tipos de cánceres, la incidencia del *Linfoma No Hodgkin*, se ha incrementado considerablemente en las últimas dos décadas. Ocupando el quinto lugar dentro de las neoplasias más frecuentes en los Estados Unidos y reportándose hasta 25 casos por cada 100,000 habitantes. (Dominik D, 2007) Constituye el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento en su frecuencia, después del melanoma y del cáncer de pulmón.

En México, el *Linfoma No Hodgkin* constituye el tercer cáncer más común en el género masculino (7.1%) y el cuarto en el género femenino (2.6%). Se ha constatado que en México también se ha ido incrementado la frecuencia de *Linfoma No Hodgkin* (Mohar, 1997). Es de notarse que si bien el *Linfoma No Hodgkin* puede manifestarse en cualquier edad, su mayor incidencia es en la etapa productiva del individuo, presentándose el 90% de los casos entre los 40 y 60 años de edad. (Ignacio, 2007).

El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década pasando de ser una neoplasia con alta mortalidad a ser un tipo de cáncer curable en una elevada proporción de pacientes. Para el caso particular del linfoma agresivo (el más común) hasta el 80% de los casos son susceptibles de curación con las nuevas modalidades de tratamiento; mientras que para los pacientes con linfoma indolente el brindarles la oportunidad de recibir el tratamiento adecuado y oportunamente les permite

sobrevivir sin enfermedad por períodos mayores. Sabiendo que la edad promedio de presentación es alrededor de los 55 años, el ofrecer a los pacientes con linfoma el acceso a la terapia estándar actual impactará positivamente en su reintegración a su vida laboral y familiar. Dar el tratamiento estándar actual a los pacientes con linfoma evitará la necesidad de volver a recibir terapias por recaída de la enfermedad, reduciendo de manera directa el gasto de atención al paciente, (p. ej. antibióticos, analgésicos, transfusiones, hospitalización, terapias de soporte, diagnóstico, interconsulta, etc).

2 Evolución de la terapia en el Linfoma No Hodgkin

El tratamiento del *Linfoma No Hodgkin* siempre ha representado un reto para el especialista, y siendo éste un cáncer frecuente y potencialmente curable, se han probado múltiples medidas de tratamiento. La cirugía radical vio limitada su uso al no demostrar su utilidad en el intento de extraer la masa tumoral ya que el cáncer reincidía en otros sitios o incluso en el mismo; hoy día la intervención quirúrgica es con fines diagnósticos únicamente. Durante las últimas dos décadas, el tratamiento del linfoma se basó principalmente en el uso de quimioterapia (agentes que destruyen directamente a las células malignas y benignas) administrados solos o en diversas combinaciones e intensidad de dosis. Cuando se comparó la eficacia de los principales esquemas de tratamiento, la combinación denominada CHOP (CHOP: Ciclofosfamida 750/m² mg, Adriablastina 50/m² mg, Vincristina 1.4 mg/m² y Prednisona 100 mg/m² por cinco días; todos se administran en un sólo día cada 21 días [1 ciclo] por 6 ciclos), demostró ser el mejor esquema de tratamiento en términos de mejoría de la enfermedad, facilidad de administración, seguridad y costo, considerándose a CHOP como el Estándar de Oro para el manejo del *Linfoma No Hodgkin* (Fisher, 1993). Existen diversos intentos por mejorar la eficacia de CHOP como: el uso del trasplante de médula ósea para evitar la posibilidad de recaída; incrementar la dosis de quimioterapia -MegaCHOP- (Glass B), aumentar la frecuencia de administración de los ciclos -CHOP14- o el número de ciclos -CHOPx8-. Finalmente el uso de radioterapia aunada a CHOP en diferentes etapas del tratamiento no ha demostrado mejorar los resultados y actualmente su empleo está limitado a casos particulares.

CHOP fue el estándar de oro de tratamiento durante las pasadas dos décadas para los pacientes con Linfoma No Hodgkin.

2.1 Avances en el conocimiento de la biología de Linfoma No Hodgkin

En las últimas dos décadas la investigación de este cáncer permitió identificar las bases biológicas del linfoma, siendo uno de los campos de mayor relevancia, el descubrimiento de marcadores celulares que han sido utilizados como blancos terapéuticos. Destaca la identificación de una proteína denominada CD20, que se expresa en la superficie de los linfocitos B y que juega un rol fundamental en sus funciones y por ende en la biología de los *Linfomas No Hodgkin* de tipo B. Actualmente se identifica a CD20 en el laboratorio por pruebas de uso rutinario y disponible en la gran mayoría de los centros de nuestro país (citometría e inmunohistoquímica).

El Rituximab, es un anticuerpo específico (monoclonal) dirigido contra el CD20 que al bloquearlo induce la destrucción de las células del linfoma B y además las sensibiliza al efecto tóxico de la quimioterapia. (Cvetkovic & Perry, 2006) La inmunohistoquímica permite así identificar a los pacientes con *Linfoma No Hodgkin* de tipo B susceptibles de beneficiarse del tratamiento con Rituximab. (Jaffe, 2001).

Rituximab, es un anticuerpo específicamente dirigido contra el CD20 que al bloquearlo induce la destrucción de las células del Linfoma No Hodgkin de tipo B y además las sensibiliza al efecto tóxico de la quimioterapia.

3 Evolución de la terapia en el Linfoma No Hodgkin

Los criterios para poder evaluar la eficacia del tratamiento están relacionados al impacto en el control y la curación de la enfermedad (respuesta) y el tiempo de sobrevida del paciente sin la enfermedad. Así, se cuenta con los siguientes tipos de medición de la respuesta al tratamiento:

- Remisión completa: Implica haber eliminado totalmente la enfermedad
- Remisión parcial: Se refiere a controlar y/o disminuir la enfermedad sin haber logrado su eliminación total
- Progresión y/o No respuesta: El primero hace referencia al avance de la enfermedad aun siendo tratada y el segundo cuando se ha fracasado a todos los esquemas de quimioterapia
- Recaída: Se considera cuando un paciente que ha tenido alguna remisión previa, presenta una reactivación de la enfermedad
- Sobrevida: Mide el tiempo que logra vivir el paciente una vez diagnosticada y/o tratada la enfermedad y dependerá del tipo de remisión alcanzada. (Cheson, 1999)

Existen criterios específicos y validados para evaluar la respuesta del tratamiento en pacientes con Linfoma No Hodgkin.

4 Impacto de la adición de Rituximab al estándar convencional de quimioterapia

La introducción de Rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación (76% manteniéndola por más de 5 años – Feugier P, 2005) en los linfomas agresivos y en los indolentes aumentar el período sin enfermedad de 7 a 27 meses (Marcus M, 2005) y en pacientes en recaída de 11.8 a 23.2 meses (Ghielmini, 2004) dependiendo del subtipo de linfoma diagnosticado y de los factores pronósticos asociados.

Rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación y aumentar el período sin enfermedad.

4.1 Respuesta de acuerdo al subtipo del linfoma

a) Linfoma agresivo – tratamiento de primera línea

El subtipo más común es el Linfoma Difuso de Células Grandes B (hasta el 58%) y todo tratamiento con intención de curación deberá incluir CHOP mas Rituximab cada 21 días usualmente por 8 ciclos, esta combinación denominada inmunoquimioterapia (R-CHOP) es el estándar actual. (Kimby E, 2007) El impacto de esta modalidad de tratamiento no solo ha prolongado la sobrevida global, también a logrado aumentar la cantidad de pacientes curados. A 7 años, mas de la mitad de los pacientes tratados con R-CHOP se mantienen curados a diferencia de los que solo recibieron CHOP (Marcus, 2007), tiempo superior al mínimo requerido para considerar al paciente curado (5 años). Esta diferencia ha sido documentada en pacientes mayores y menores a 60 años. Se demuestra además que la adición de Rituximab no agrega toxicidad a la quimioterapia. (Marcus, 2007).

El tratamiento estándar actual en pacientes con Linfoma No Hodgkin agresivo es Rituximab-CHOP.

b) Linfoma de bajo grado – tratamiento de primera línea

El linfoma folicular ocupa el primer lugar en frecuencia dentro de los de comportamiento indolente y el segundo dentro de todos los linfomas (25%). A diferencia del linfoma agresivo, evoluciona lentamente y aunque puede responder al tratamiento, suele tener una alta recurrencia de la enfermedad de manera tal que tan solo 2 de cada 10 pacientes estarán vivos a 12 años. Cuando se agrega Rituximab a CHOP se ha demostrado que

la mitad de los pacientes prolongan su supervivencia sin datos de enfermedad hasta por 7 años. (Van Oers, 2006) Así entonces, la meta del tratamiento consiste en aumentar el tiempo que el paciente se mantenga sin enfermedad y por ende retrasar lo más posible la eventual recaída. Cuando se agrega Rituximab a la quimioterapia convencional se logra aumentar el período sin enfermedad hasta 2.5 veces (2 años), es decir, con quimioterapia convencional el promedio de tiempo sin enfermedad suele ser de 14 meses y se incrementa significativamente con el uso de Rituximab hasta 35 meses.

Aumentar la supervivencia global es un claro indicador de respuesta eficaz en el linfoma indolente, diversos autores han demostrado este beneficio cuando se agrega Rituximab a diferentes esquemas de quimioterapia y se le compara contra quimioterapia convencional. (Czuczman, 2005) Con base en lo anterior, en el momento actual no es ético dejar sin tratamiento a pacientes con linfoma de bajo grado recién diagnosticados, ya que esto limitaría su oportunidad de controlar su enfermedad.

En el linfoma indolente la quimioterapia con Rituximab permite aumentar el tiempo que el paciente se mantiene sin enfermedad y retrasar lo más posible la eventual recaída.

c) Terapia de Mantenimiento en linfoma de bajo grado

El linfoma folicular, el más frecuente de los de bajo grado, aun se considera un cáncer incurable, dada la frecuente tendencia a recaer; que se explica por la persistencia de un pequeño remanente de células malignas no eliminadas por la terapia previa. Esto hace a este tipo de linfomas candidatos a ser tratados de manera continua - terapia de mantenimiento -. Dicha terapia debe cumplir con dos premisas básicas, no ser tóxica y brindar alta eficacia. Rituximab es la única terapia que ofrece a los pacientes la posibilidad de vivir más, reducir a la mitad el riesgo de muerte y prolongar el período sin enfermedad hasta por 3 años; además ha demostrado ser una terapia segura en el mediano y largo plazo. (Czuczman, 2005; Cvetkovic, 2006).

En el linfoma indolente la terapia de mantenimiento con Rituximab es la única que ofrece a los pacientes la posibilidad de vivir más tiempo, reducir a la mitad el riesgo de muerte y prolongar el período sin enfermedad hasta por 3 años.

5 Análisis farmacoeconómico

Sin duda, Rituximab representa un adelanto importante en el tratamiento de pacientes con *Linfoma No Hodgkin* y se ha convertido en el Estándar de Oro del tratamiento para pacientes con este tipo de cáncer de células B CD20 positivas. A pesar de ello, han surgido preocupaciones relacionadas con el costo de adquisición del medicamento, ya que por ser de manufactura biotecnológica, su fabricación implica un mayor costo en comparación con los medicamentos convencionales. Recordemos que los fármacos biotecnológicos se fabrican a partir de cultivos celulares a los que se les inserta un fragmento de DNA para favorecer que estas células produzcan una proteína específica, es decir, se trata de una tecnología que utiliza sistemas biológicos para la producción de medicamentos; lo cual garantiza mejores resultados, pero implica la necesidad de controles rigurosos en el desarrollo y estabilidad de las células, junto con diferentes procesos que garanticen la calidad de las células productoras del medicamento. Por ello, el uso de medicamentos biotecnológicos como Rituximab ha sido evaluado a través de la perspectiva de diferentes tipos de estudios farmacoeconómicos encaminados a demostrar el beneficio de su uso en los pacientes tratados.

El primer ejemplo de este tipo de estudios lo constituye el análisis denominado de costo-utilidad, en donde se evalúa el uso de Rituximab en pacientes con *Linfoma No Hodgkin* en comparación con el régimen de terapia convencional. En este punto, el tratamiento de primera línea con Rituximab agregado a un régimen de quimioterapia convencional proyectado a 5 años permite incrementar la sobrevida (1.04 años) con un costo mayor por el uso de Rituximab, pero al hacer el análisis costo-utilidad (diferencia de costos / incremento de la esperanza de vida) se observan ahorros importantes (cerca a 20,000 dólares por paciente por año de vida ganado). (Hornberger, 2005).

Otro tipo de análisis son las evaluaciones de costo-efectividad, que en el caso de Rituximab se han realizado tanto en EE.UU. como en múltiples países europeos (Hamblin, 2002; Hornberger, 2004; Knight, 2004), demostrando que Rituximab combinado con CHOP es un tratamiento costo-efectivo para el Linfoma No Hodgkin de células B difuso extenso en comparación con la quimioterapia CHOP convencional. Los análisis demostraron que la adición de Rituximab a CHOP produce una ventaja en la sobrevida global media, la cual se incrementa a lo largo del tiempo, porque estos pacientes permanecen sin evidencia de enfermedad, duplicándose el beneficio inicial y disminuyendo el costo a medida que avanza el tiempo, de tal forma que el ahorro a 10 años por el uso de Rituximab ascendió a 32,180 libras esterlinas por paciente. (Hamblin, 2002) Otros estudios han verificado esta mejoría, incluso se ha demostrado que cuando se ajusta este tiempo de sobrevida al tiempo de sobrevida con adecuada calidad de vida (término conocido como QALY's por sus siglas en inglés) el uso de Rituximab incrementa este resultado. (Best, 2005; Groot, 2005; Hornberger, 2005).

En ambas evaluaciones, los índices de costo-efectividad y costo-utilidad fueron sensibles a la duración del beneficio en la sobrevida. Más aún, los índices de costo-efectividad y costo-utilidad basados en los casos en cada estudio clínico se consideraron favorables, tomando en cuenta los costos de tratamiento que suelen encontrarse (Hamblin, 2002; Best, 2005; Hornberger, 2005) o se consideran aceptables en oncología clínica (Groot, 2005; Hornberger, 2003; Knight, 2004).

Adicionalmente, se encuentran los estudios de costo-consecuencias (Hieke, 2004; Salmon, 2005) que realizados en pacientes con *Linfoma No Hodgkin* folicular en etapa avanzada no tratados previamente (n = 329) demuestran que la adición de Rituximab a un régimen de quimioterapia convencional produce importantes ahorros en los costos, basado en las mejores consecuencias, es decir, obtención de tasas de respuesta y sobrevida significativamente mayores (tasas de respuesta completa de 86% vs. 66% y de sobrevida libre de eventos a dos años de 69% vs. 44%), con ahorro promedio en los costos de 8,214 euros por paciente con el uso de Rituximab. (Hieke, 2004). Finalmente, un análisis económico completo debe de incluir, la respuesta clínica (curación), los costos directos de la atención a la salud y los costos de los eventos adversos.

En el rubro de atención a la salud, Kutikova y colaboradores, evaluaron los costos directos de la atención asociada con el *Linfoma No Hodgkin* agresivo en EE.UU., concluyendo que efectivamente el uso de Rituximab incrementa los costos en la etapa inicial del tratamiento, estos se elevan a \$5,871 dólares americanos contra \$355 del gasto de los controles; y de \$3,833 dólares americanos para el Linfoma No Hodgkin indolente contra \$289 dólares para los controles. (Kutikova et al, 2006) Sin embargo, al analizar los costos de los eventos adversos, Omnes y colaboradores realizaron un análisis económico para el tratamiento de Linfoma No Hodgkin de células B de bajo grado comparando 3 distintos esquemas de tratamiento: CHOP, Fludarabina y Rituximab. Los resultados indicaron eficacias similares entre los tratamientos, sin embargo, la diferencia se reflejó en la presencia de eventos adversos. A pesar de que solo se presentaron algunas alteraciones hematológicas, los costos por estas reacciones fueron menores utilizando Rituximab que en las otras dos intervenciones, dando por resultado un mejor perfil farmacoeconómico de la terapia con Rituximab. (Omnes, 1999).

Sin duda, la adición de Rituximab al tratamiento del Linfoma No Hodgkin tiene ventajas farmacoeconómicas, demostradas en estudios de costo-utilidad, costo-efectividad, costo-consecuencias y costos relacionados con el manejo de los eventos adversos.

6 Conclusiones

- El *Linfoma No Hodgkin*, es el cáncer linfático más frecuente (>90%)
- Su incidencia se ha incrementado considerablemente en las últimas dos décadas
- En México constituye el tercer cáncer más común en el género masculino (7.1%) y el cuarto en el género femenino (2.6%)
- El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década pasando de ser una neoplasia con alta mortalidad a ser un tipo de cáncer curable
- CHOP fue el estándar de oro de tratamiento durante las pasadas dos décadas
- Hoy en día contamos con Rituximab, que es un anticuerpo específicamente dirigido contra el antígeno CD20, que al bloquearlo induce la destrucción de las células del *Linfoma No Hodgkin* de tipo B y además las sensibiliza al efecto tóxico de la quimioterapia
- Rituximab ha venido a revolucionar los resultados del tratamiento al poder ofrecer a los pacientes una mayor posibilidad de curación y aumentar el período sin enfermedad
- El tratamiento estándar actual en pacientes con *Linfoma No Hodgkin* agresivo es Rituximab-CHOP
- La adición de Rituximab al tratamiento del *Linfoma No Hodgkin* tiene ventajas farmacoeconómicas, demostradas en estudios de costo-utilidad, costo-efectividad, costo-consecuencias y costos relacionados con el manejo de los eventos adversos

7 Referencias Bibliográficas

Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):462-70.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellano R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1244.

Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *New Engl J Med*. 2002; 346: 235-242.

Coiffier B. Effective Immunochemotherapy for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncol*. 2004;31(1 Suppl 2):7-11.

Coiffier B., Tabacof J. and Jäger U., Aggressive non-Hodgkin Lymphoma-Long-term survival for all patients?. *Hematology Meeting Reports* 2007;1(4):27-41.

Cvetkovic RS, Perry CM. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2006;66(6):791-820.

Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, Bernstein ZP, McCarthy P, Alam A, Hernandez-Ilizaliturri F, Skipper M, Brown K, Chanan-Khan A, Klippenstein D, Loud P, Rock MK, Benyunes M, Grillo-Lopez A, Bernstein SH. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):694-704.

Dominik D. Alexander, Pamela J. Mink, Hans-Olov Adam, Ellen T. Chang, Philip Cole, Jack S. Mandel and Dimitrios Trichopoulos. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer* 2007: 120:1–39.

Earle CC, Chapman RH, Baker CS, et al. Systemic overview of cost-utility assessments in oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18 (18): 3302-17.

Feugier P., Van Hoof A., Ceban C., Solal-Celigny P., Boiabdallah R., Fermé C., et al. Long-Term Results of 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):1-10.

Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Apr 8;328(14):1002-6.

Glass B., Kloess M., Bentz M., Schilmok G., Berdel W.E., Feller A., et al. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaVHOEP) followed by repeatd stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:3058-3064.

Groot MT, Lugtenburg PJ, Hornberger J, Huijgens PC, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of rituximab (MabThera) in diffuse large B-cell lymphoma in The Netherlands. *Eur J Haematol*. 2005 Mar;74(3):194-202.

Harris N.L., Jaffe E., Stein H., Banks P.M., Chan J.K.C., Cleary M.L., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, 84 (5):1361-139.

Habermann T, Weller E, Morrison V, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma [abstract no. 225]. *Ann Oncol* 2005 Jun; 16 Suppl. 5: v103.

Hamblin T, Best JH, Hornberger J, et al. Cost-effectiveness of rituximab in treatment of diffuse large B-cell lymphoma [abstract no. 170]. *Br J Haematol* 2002 May; 117 Suppl. 1: 59-60.

Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). *Blood* 2004 Nov 16; 104 (11 Pt 1): 169.

Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolon (R-MCP) is superior to MCP alone in advanced indolent and follicular lymphoma - results of a phase III study (OSHO39) [abstract no. 060 plus oral presentation]. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl. 5: v 51-2.

Hieke K, Pasold R, Naser S, et al. Cost evaluation of rituximab plus MCP vs. MCP alone in advanced stage indolent non-Hodgkin's lymphoma based on a randomized controlled multicenter trial [abstract no. 87]. *Blood* 2004 Nov 16; 104 (11 Pt. 1): 28-9.

Hoerr AL, et al. 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.

Hornberger JC, Best JH. Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2005 Apr 15; 103 (8):1644-51.

Ignacio G., Martínez M., Martínez C., García E., Tripp F., Montero F., Robles N., Rodríguez P., et al.. Registro de linfomas: Diagnóstico de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), características clínicas de su presentación y distribución demográfica, durante el 2006. Dentro del Multicentric Hematology Study Group (MHSYG). Congreso Anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la hematología, 2007.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001.

Jost LM, Jermann M, Stahel RA, et al. Rituximab–EPOCH: an effective salvage regimen for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphoma. Results of a phase II study. ASCO 2001, 20, 290a.

Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005 Oct;31(6):456-73.

Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004 Sep;8(37): 1-82.

Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Arning M, Crown WH. Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leuk Lymphoma.* 2006 Aug;47(8):1535-44.

Malliti M, Junot H, Fievet MH, Gabarre J, Taright N, Vernant JP, Thuillier A. Treatment of malignant non-Hodgkin's lymphoma. Economic impact of rituximab (Mabthera) versus conventional chemotherapy. *Ann Me Interne (Paris)* 2003; 154 (3): 139-147.

Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4):1417.

Marcus R. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007 Feb;19(1):38-49.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-26.

Mohar A, Frias-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macias T, de la Garza JG. Descriptive epidemiology cancer in the National Cancer Institute of Mexico. *Salud Publica Mex* 1997 Jul-Aug;39(4):253-8.

Omnes LF, Foutel V, Haioun C, et al, Comparative economic analysis of the treatment of relapsed low grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in France using CHOP, fludarabine or rituximab. *American Society of Hematology (ASH).* *Blood* 1999; 94 (suppl 1): 96a.

Pfreundschuh M, Kloess M, Schmits R, et al. Six, not eight cycles of bi-weekly CHOP with rituximab (R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) [abstract no. 13 plus oral presentation]. *Blood* 2005 Nov 16; 106 (11).

Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63 (8): 803-43.

Portlock CS, et al. The NHL-15 protocol for aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a sequential dose-dense, dose-intense regimen of doxorubicin, vincristine and high-dose cyclophosphamide. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1495-503.

Rohatiner Ama Z.S. and Lister T. Andrew . The clinical course of follicular lymphoma. Best Practice & Research Clinical Haematology 2005; 18 (1):1–10.

Salmon K. Rituximab worth it in advanced-stage NHL? Pharmacocon Outcomes News 2005 Feb 12; (471).

Scotland and Newcastle Lymphoma Group: Database analysis commissioned by Roche; 2004.

Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhi M, et al. Introduction of combined CHOP-rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large-B-cell lymphoma (DLBC) in British Columbia (BC). Blood 2003; 102:29a.

Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, Van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood. 2006 Nov 15;108(10):3295-301.