

## 24. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-85)

Zde uvedená velmi stručná doporučení jsou výtahem z doporučení „**Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy**“, která vypracovala a průběžně aktualizuje Kooperativní lymfomová skupina. Je doporučeno orientovat se zejména podle nich. Dostupná jsou v elektronické podobě na [www stránkách: www.lymphoma.cz](http://www.lymphoma.cz).

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče (CIHP) (viz tabulka). Vzhledem k tomu, že některé postupy a léčebné prostředky jsou dostupné jen v těchto centrech a že probíhá řada klinických studií, z nichž mohou mít nemocní prospěch, je doporučeno každého nemocného konzultovat v některém centru CIHP. Stručný přehled studií je rovněž uveden na [www.lymphoma.cz](http://www.lymphoma.cz).

U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné

(včetně CD20 positivity). Histologie by měla být ověřena druhým čtením na některém z referenčních hematopatologických pracovišť. U každého pacienta je zapotřebí určit klinické stádium a stanovit prognostické riziko (základními metodami je CT, trepanobiopsie, u vybraných jednotek PET).

### 24.1 Hodgkinův lymfom – C81

Většina pacientů má být léčena podle léčebných protokolů a v klinických studiích (konzultace s CIHP)

**RF – rizikové faktory** (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

- masivní mediastinální tumor  $\geq 1/3$  maximálního rozměru hrudníku (MMT)
- extranodální postižení (E)
- sedimentace erytrocytů  $\geq 50$  (A),  $\geq 30$  (B – symptomy)
- $\geq 3$  skupiny postižených uzlinových oblastí

#### 24.1.1 Principy léčby 1. linie

**Počáteční stádia (stádium I A, I B, II A, II B, bez rizikových faktorů)**

2x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

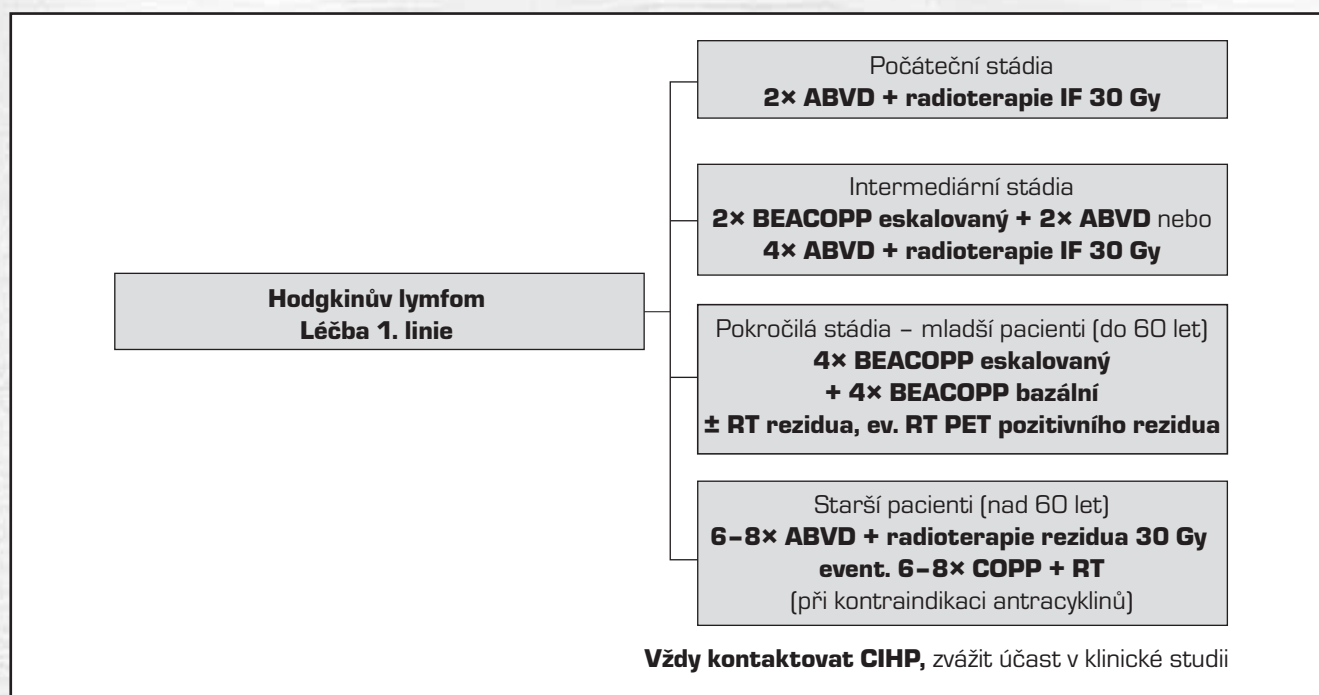
**Intermediární stádia (stádium I A, I B, II A s RF, ale II B jen s rizikovými faktory c, d)**

2x BEACOPP eskalovaný + 2x ABVD nebo 4x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

**Pokročilá stádia (stádium III, IV a stádium IIB s RF a, b):**

Mladší pacienti (do 60 let věku): 4x BEACOPP eskalovaný + 4x BEACOPP bazální (radioterapie reziduálního tumoru podle aktuálních studií, nutné na PET pozitivní reziduum)

Starší pacienti (nad 60 let): 6–8x ABVD + radioterapie 30 Gy reziduálního tumoru modifikace u pacientů s přidruženými chorobami, 6–8x COPP + radioterapie reziduálního tumoru u pacientů s kontraindikací antracyklinů



**24.1.2 Principy léčby relapsů:**

Léčba se řídí rozsahem relapsu, předchozí léčbou a dalšími faktory (nutná konzultace s CIHP).

**U nemocných s předchozí chemoterapií:**

Mladší pacienti (do 65 let věku): vysokodávkovaná léčba s následnou autologní transplantací  
 Starší pacienti (nad 65 let věku) záchranná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim, gemcitabine), event. radioterapie

**24.2 Folikulární lymfomy – C82**

Vzhledem k možnosti léčit některé nemocné novými metodami, včetně nových biologických látek, je doporučeno každého nemocného v období diagnózy nebo relapsu konzultovat v centru CIHP.

**24.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy**

Nutné přesné histologické vyšetření: folikulární lymfom grade 3b je léčen jako difúzní B-velkobuněčný lymfom.

Určení klinických stádií dle Ann-Arbor systému.

**Určení rizika dle FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy)**

Rizikové faktory:

- věk nad 60 let
- stádium III–IV
- LDH nad normu
- více než 5 postižených oblastí uzlin
- Hb < 120 g/l

Počet rizikových faktorů:

- 0–1 – dobrá prognóza
- 2 – intermediární prognóza
- 3–5 – špatná prognóza

**GELF kritéria pro zahájení léčby**

- B–příznaky
- cytopenie z útlaku kostní dřeně
- zjevná progresse choroby
- bulky choroba
- splenomegalie
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému lymfomem
- přání pacienta zahájit léčbu

**24.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění**

Pokročilé onemocnění s bezpříznakovým průběhem, bez rizikových faktorů

možný přístup „watch and wait“  
(pozorné sledování a zahájení léčby v případě progresse onemocnění)

Lokalizované onemocnění s max. velikostí tumoru do 2,5 cm

Radioterapie IF 30 Gy nebo monoterapie rituximabem

Lokalizované či pokročilé onemocnění s přítomností GELF kritérií pro zahájení léčby

8 cyklů rituximabu + chemoterapie

**U pacientů odpovídajících na léčbu zvážit udržovací léčbu:**

- rituximabem – v této indikaci není rituximab dosud registrován
- interferonem alfa

U mladších pacientů s dosažením pouze parciální remise po imunochemoterapii zvážení pokračování léčby.

**24.2.3 Léčba relapsu nebo léčba při nedosažení kompletní remise v 1. linii**

V případě relapsu nutná **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace nebo jiného původu.

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

Možné přístupy:

- ibritumomab tiuxetan 90Y
- monoterapie rituximabem
- zopakování úvodní léčby rituximab + chemoterapie
- léčba 2. linie rituximab + CHOP, FC, FCM, ICE a další
- autologní či alogenní transplantace
- radioterapie

Udržovací léčba: u pacientů s alespoň částečnou léčebnou odpovědí (PR) je indikována následná udržovací léčba rituximabem (1 standardní dávka po 3 měsících) po dobu 2 let nebo do progresu.

**24.3 Difúzní nehodgkinský lymfom – C83**

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:

- difúzní velkobuněčný lymfom z B buněk (nejčastější typ lymfomu) – DLBCL
- lymfom z plášťových buněk MCL
- lymfoblastický lymfom – LBL
- Burkittův lymfom – BL
- lymfom z malých lymfocytů - SLL
- B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

**24.3.1 Difúzní B-velkobuněčný lymfom DLBCL – C83.3, C83.4**

Určení rizika dle IPI (mezinárodní prognostický index) nebo aaIPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index).

	IPI Mezinárodní prognostický index	aaIPI věkově upravený (pod 60 let) Mezinárodní prognostický index
	věk nad 60 let	–
	Ann Arbor stádium III/IV	Ann Arbor stádium III/IV
	extranodální postižení 2 a více oblastí	–
	zvýšená hladina LDH	zvýšená hladina LDH
	špatný celkový stav (ECOG $\geq 2$ )	špatný celkový stav (ECOG $\geq 2$ )
Riziko	IPI skóre	aaIPI skóre
nízké	0–1	0
nižší střední	2	1
vyšší střední	3	2
vysoké	4–5	3

### 24.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP

Základem léčby je 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 nebo CHOP 14 (CHOP aplikovaný v intervalu 21 nebo 14 dní).

U mladších nemocných s vyšším rizikem je doporučeno zvážit intenzifikaci léčby.

#### Mladší pacienti (do 65 let, vždy nutno zvážit biologický věk)

- u pacientů s nízkým rizikem (IPI 0, bez bulky onemocnění) 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů CHOP 21
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aaIPI 2–3) vždy kontaktovat CIHP ohledně intenzifikace léčby a zařazení do klinické studie
- doplňující radioterapii zvážit v případě bulky onemocnění nebo PET pozitivního rezidua

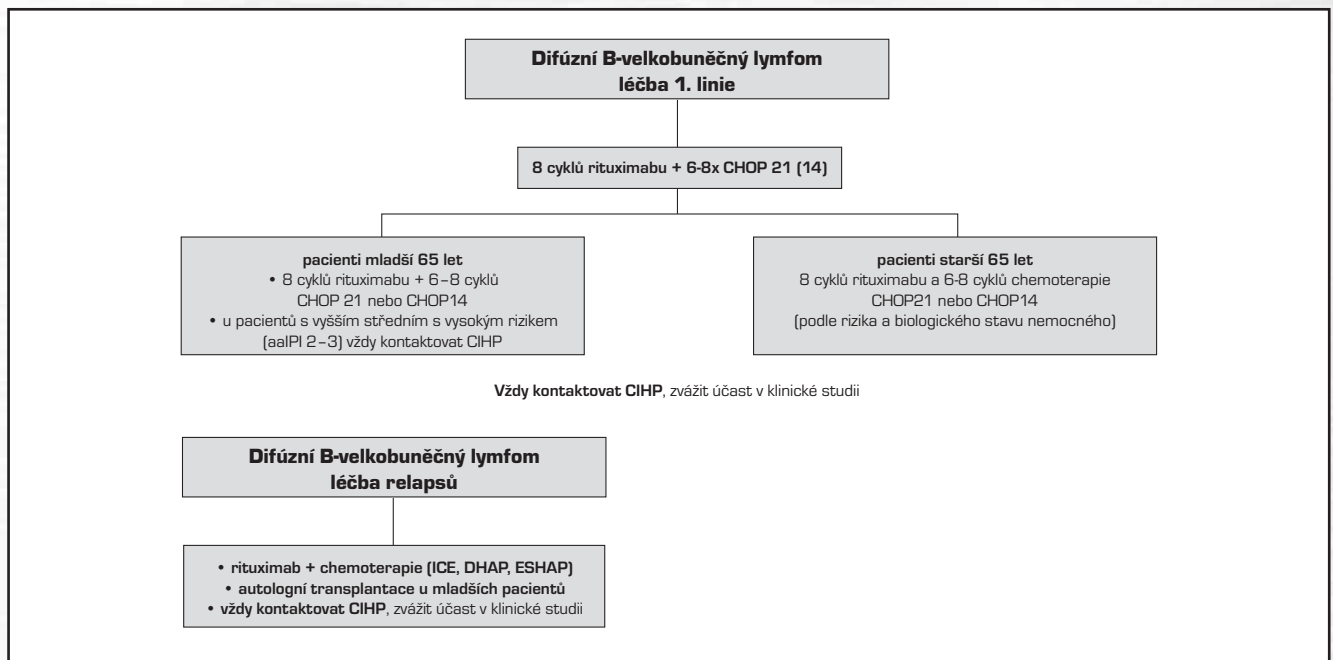
#### Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 nebo CHOP 14 (podle rizika dle prognostického indexu a biologického stavu nemocného)
- doplňující radioterapii zvážit v případě bulky onemocnění nebo PET pozitivního rezidua

### 24.3.1.2 Léčba relapsů

Vždy nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Základem léčby 2. linie je rituximab + režim s platinovým derivátem (ICE, ESHAP, DHAP a další).



### 24.3.2 Lymfom z plášťových buněk (MCL)

Pacienti mladší 65 let:                      pacienta nutno předat do péče CIHP  
rituximab + chemoterapie s následnou vysokodávkovanou terapií a autolo-  
gní transplantací krvetvorných buněk

Pacienti starší 65 let:                      péče o pacienta musí probíhat ve spolupráci s CIHP  
rituximab + chemoterapie

### 24.3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP.

**24.3.4 Burkittův lymfom**

Pacienta nutno předat do péče CIHP.

Základem léčby je rituximab + intenzivní chemoterapie.

**24.3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL)**

U části pacientů lze v úvodu aplikovat přístup „watch and wait“.

Léčba je zahajována v případě klinické indikace (viz GELF kritéria 24.2.1.).

**Léčba se jinak shoduje s principy léčby pacientů s chronickou lymfocytární leukémií:**

základem léčby je rituximab v kombinaci s fludarabinem (režim R-FC).

(Pozn.: dávkování rituximabu od 2. cyklu je 500mg/m<sup>2</sup>)

Při nemožnosti podat fludarabin je alternativou rituximab s jinou chemoterapií (např. R-CHOP, R.-COP), event. alkylační cytostatika (chlorambucil).

**24.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT**

- chirurgický zákrok má pouze diagnostický význam (nikoliv kurativní)
- léčba je analogická s ostatními indolentními lymfomy (jako například FL)
- základem je chemoterapie, rituximab, event. radioterapie
- u *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná eradikaci infekce

**24.4 Periferní a kožní T-buněčné lymfomy – C 84****Systémové lymfomy:**

- anaplastický velkobuněčný lymfom systémový
- periferní T-lymfomy jinak nespecifikované
- angioimunoblastický lymfom

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi.

**24.4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů**

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP

- chemoterapie CHOP
- vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk
- při selhání léčby alogenní transplantace
- alemtuzumab

**24.4.2 Kožní T buněčné lymfomy**

- Mycosis fungoides
- Sézaryho syndrom
- kožní anaplastický velkobuněčný lymfom

**24.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides**

**Stadium IA, IB, IIA – 1. linie léčby**

- PUVA
- UVB
- lokální kortikoidy

**Stadium IA, IB, IIA – 2. linie léčby**

- imiquimod
- PDT
- acitretin
- Re-PUVA
- bexaroten
- interferon alfa
- nízce dávkovaný methotrexát

**Stadium IIB – 1. linie léčby**

- PUVA (UVB)
- Re-PUVA (UVB)
- interferon alfa
- acitretin
- PUVA (UVB) + interferon alfa
- Re-PUVA (UVB) + interferon alfa

**Stadium IIB – 2.linie léčby**

- bexaroten
- TSEB
- limitovaná radioterapie
- chemoterapie (např. nízce dávkovaný methotrexát, liposomální doxorubicin)

**Stadium III – 1. linie léčby**

- Re-PUVA (UVB)
- interferon alfa + acitretin
- PUVA (UVB) + interferon alfa
- Re-PUVA (UVB) + interferon alfa
- ECP

**Stadium III – 2. linie léčby**

- bexaroten
- TSEB
- limitovaná radioterapie
- chemoterapie (např. nízce dávkovaný methotrexát, liposomální doxorubicin)
- alemtuzumab

**Stadium IVA - IVB**

- bexaroten
- bexaroten + PUVA
- bexaroten + interferon alfa
- TSEB a / nebo radioterapie
- systémová chemoterapie
- alemtuzumab
- v případě mladších nemocných zvážit vyhledání dárce a provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk

**24.4.2.2 Principy léčby – Sezaryho syndrom****1. linie léčby**

- Re-PUVA (UVB)
- interferon alfa
- interferon alfa + acitretin
- PUVA (UVB) + interferon alfa
- Re-PUVA (UVB) + interferon alfa
- ECP
- ECP + interferon alfa

**2. linie léčby**

- bexaroten
- TSEB + bexaroten
- chemoterapie v monoterapii nebo v kombinaci
- alemtuzumab
- v případě mladších nemocných zvážit vyhledání dárce a provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno se specializovanými dermatologickými centry a klinickými pracovišti. Biologická léčba je poskytována CIHP. Léčba bexarotenem je poskytována ve specializovaných dermatologických centrech.

**24.5 Další a nespécifikované lymfomy – C 85**

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi.

**24.6 Vybrané informace k biologické léčbě****24.6.1 Rituximab v léčbě maligního lymfomu**

Rituximab je registrován pro léčbu folikulárního lymfomu III. a IV. stádia v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (8×R-CVP), pro léčbu CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (8×R-CHOP), pro udržovací léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu, který odpověděl na úvodní léčbu chemoterapií v kombinaci s nebo bez rituximabu (infuze každé 3 měsíce po dobu 2 let) a v monoterapii k léčbě folikulárního lymfomu III.–IV. klinického stádia, kteří se nacházejí v relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je k léčbě pacientů s lymfomem chemorezistentní.

Podání rituximabu v registrovaných indikacích je možné ve zdravotnických zařízeních se zvláštní smlouvou zahrnujících Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) a Komplexní onkologická centra (KOC).

Rituximab dále prokázal v rámci klinických studií prospěch ve smyslu prodloužení doby do progresu či celkového přežití u dalších diagnóz: lymfom z plášťových buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie.

Podání rituximabu v neregistrovaných indikacích je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

**24.6.2 Alemtuzumab v léčbě maligního lymfomu**

Alemtuzumab je určen k léčbě relapsů CLL (registrovaná indikace) a periferních T-lymfomů.

Podání u periferních T lymfomů je možné pouze v Centrech intenzivní hematologické péče (CIHP).

**24.6.3 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním <sup>90</sup>Yttriem v léčbě maligního lymfomu**

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním <sup>90</sup>Yttriem je určen k léčbě folikulárního B non-Hodgkinského lymfomu v relapsu po terapii rituximabem nebo v refrakterní fázi u dospělých pacientů.

Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP pouze ve FN Olomouc (Hemato-onkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

**Seznam Center intenzivní hematologické péče (CIHP):**

1. I. interní klinika VFN, U nemocnice 2, Praha 2
2. Oddělení klinické hematologie FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
3. ÚHKT Praha, U nemocnice 1, Praha 2
4. Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň
5. II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, FNHK, Sokolská 581, Hradec Králové
6. Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, Brno
7. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Vybraná léčebná schémata používaná v léčbě maligních lymfomů

Terapeutická schémata dostupná pouze v CIHP nejsou uvedena

režim	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den
<b>R-CVP (R-COP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny</b>			
cyklofosfamid	750	i. v.	1. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	1. den
prednison	40	p. o.	1.–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den

<b>R-CHOP 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny</b>			
cyklofosfamid	750	i. v.	1. den
doxorubicin	50	i. v.	1. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	p. o.	1–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den

<b>R-CHOP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 2 týdny</b>			
cyklofosfamid	750	i. v.	1. den
doxorubicin	50	i. v.	1. den
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	p. o.	1–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vstupu leukocytů nad 4×10<sup>9</sup>/l  
nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s. c.

režim	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den
<b>R-CHOEP 14</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 2 týdny			
Stejně jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +			
etoposid	100	i. v.	1.–3.den
<b>FCR i. v.</b> , interval à 4 týdny			
fludarabin	25 (30 při podání bez rituximabu)	i. v.	1.–3. den
cyklofosfamid	250	i. v.	1.–3. den
rituximab	375	i. v.	1. den
<b>FCR p. o.</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	40	p. o.	1–3. den
cyklofosfamid	250	p. o.	1–3. den
rituximab	375	i. v.	1. den
<b>R-FCM</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25	i. v.	1.–3. den
cyklofosfamid	200	i. v.	1.–3. den
mitoxantron	8	i. v.	1. den
rituximab	375	i. v.	1. den
<b>R-FND</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25 (40)	i. v. (p. o.)	1.–3. den
mitoxantron	10	i. v.	1. den
dexamethason	20 mg fixní dávka	i. v.	1.–5. den
rituximab	375	i. v.	1. den
<b>R-ICE</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
etoposid	100	i. v.	1–3. den
ifosfamid	5000	i. v. 24 hod	2. den
carboplatina	AUC=5 (max 800)	i. v.	2. den
rituximab	375	i. v.	1. den
uroprotektce Uromitexanem (100 % dávky ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infúze ifosfamidu			
G-CSF obligatorně			
filgrastim	5 µg/kg	od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10 <sup>9</sup> /l	
nebo			
pegfilgrastim	6 mg	1 amp. s. c.	4. den jednorázově
<b>R-DHAP</b> při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cisplatina	100	i. v. 24 hod	1. den
cytarabine	2000	i. v.	2. den
dexametazon	40	i. v.	1.–4.den
rituximab	375	i. v.	1. den

režim	dávka (mg/m <sup>2</sup> )	způsob podání	den
<b>G-CSF obligatorně</b>			
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10 <sup>9</sup> /l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.			

**R-ESHAP** při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny

etoposid	60	i. v.	1.–4. den
cisplatina	25	i. v.	1.–4. den
cytosin-arabinosid	2000	i. v.	5. den
methylprednisolon	500 mg fixní dávka	i. v.	1.–4. den
rituximab	375	i. v.	1. den

**G-CSF obligatorně**

filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10<sup>9</sup>/l  
nebo  
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s. c.

**ABVD**, interval à 4 týdny

doxorubicin	25	i. v.	1. a 15. den
bleomycin	10	i. v.	1. a 15. den
vinblastin	6	i. v.	1. a 15. den
dacarbazin	375	i. v.	1. a 15. den

**BEACOPP bazální**, interval à 3 týdny

cyklofosfamid	650	i. v.	1. den
doxorubicin	25	i. v.	1. den
etoposid	100	i. v.	1.–3. den
prokarbazin	100	p. o.	1.–7. den
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	8. den
bleomycin	10	i. v.	8. den
prednison	40	p. o.	1.–14. den

**BEACOPP eskalovaný**, interval à 3 týdny

cyklofosfamid	1250	i. v.	1. den
doxorubicin	35	i. v.	1. den
etoposid	200	i. v.	1.–3. den
prokarbazin	100	p. o.	1.–7. den
vinristin	1,4 (max. 2 mg)	i. v.	8. den
bleomycin	10	i. v.	8. den
prednison	40	p. o.	1.–14. den

**G-CSF obligatorně**

filgrastim

pacient do 75 kg: filgrastim 30 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10<sup>9</sup>/l

pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10<sup>9</sup>/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod 15×10<sup>9</sup>/l)

### Literatura:

1. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16:2825-2833.
2. 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;105:1417-1423.
3. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106:3725-3732.
4. Fossard C, Mounier N, Van Hoof A et al. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2006;24:7508.
5. Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a Prospective Randomised Open Label Phase III Study Comparing Rituximab Plus Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone Chemotherapy (R-MCP) Versus MCP Alone in Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Mantle-Cell-Lymphoma (MCL). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104:584.
6. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al. 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;108:3295-3301.
7. 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. *N Engl J Med.* 2002;346:235-242.
8. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23:4117-4126.
9. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5027-5033.
10. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnety, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhnt, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MInT) Group: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91
11. Geisler CH, Elonen E, Kolstad A et al. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Prolonged Follow-Up of 86 Patients Treated with BEAM/BEAC + PBSCT Confirms That Addition of High-Dose Ara-C and Rituximab to CHOP Induction + In-Vivo Purging with Rituximab Increases Clinical and Molecular Response Rates, PCR-Neg. Grafts, Failure-Free, Relapse-Free and Overall Survival. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104:8.
12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005;23:7013-7023.
13. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N et al. Combined Immunochemotherapy with Rituximab Improves Overall Survival in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma: Updated Meta-Analysis Results. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006;108:2760.
14. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:1979-1983.
15. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood.* 2003;102:2741-2745.
16. Thomas D. A., M.D. et al.: Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia, *Cancer April 1, 2006, Volume 106, Number 7, 1569-1580.*