

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, kde je i nová 6. verze z června 2011.

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.

U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně na specializovaném patologickém pracovišti a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné (včetně CD20 positivity). Histologie by měla být pak vždy 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

Všichni pacienti mají být léčeni podle léčebných protokolů nebo v klinických studiích (nutná konzultace s CIHP).

RF – rizikové faktory pro iniciální a intermediární stádia (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

- a) masivní mediastinální tumor $\geq 1/3$ maximálního rozměru hrudníku (MMT)
- b) extranodální postižení (E)
- c) sedimentace erytrocytů ≥ 50 /hod. (bez přítomnosti B symptomů), ≥ 30 /hod. (pokud přítomny B – symptomy)
- d) ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

24.1.1 Principy léčby 1. linie

Počáteční stádia (stádium IA, IB, IIA, IIB bez rizikových faktorů)

2x ABVD + radioterapie IF 20 Gy

Intermediární stádia (stádium IA, IB, IIA s rizikovými faktory, IIB jen s rizikovými faktory c nebo d)

Mladší pacienti (do 60 let): 2x BEACOPP eskalovaný + 2x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

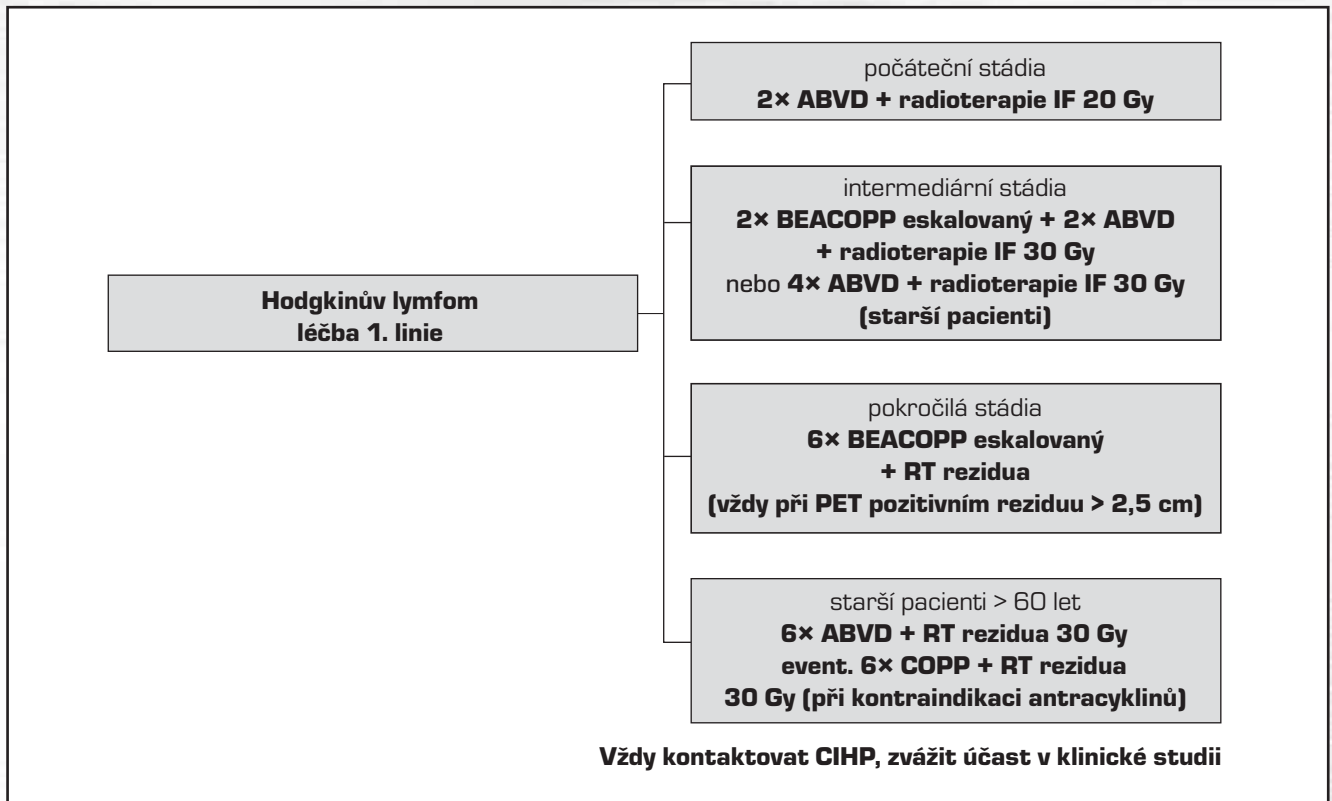
Starší pacienti (nad 60 let): 4x ABVD + radioterapie IF 30 Gy

Pokročilá stádia (stádium III, IV a stádium IIB s rizikovými faktory a nebo b)

Mladší pacienti (do 60 let): 6x BEACOPP eskalovaný
(možnou alternativou je i kombinace 4x BEACOPP eskalovaný + 4x BEACOPP bazální)

Radioterapie reziduálního tumoru – nutné vždy na PET pozitivní reziduum; v případě sporné reziduální viability je RT velmi doporučená

Starší pacienti (nad 60 let) 6x ABVD + RT rezidua 30 Gy
event. 6-8x COPP + RT rezidua 30 Gy (při kontraindikaci 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): Salvage chemoterapie (DHAP) s vysokodávkovaná léčbou (autologní transplantací) – vždy kontaktovat CIHP.

Starší pacienti (nad 65 let): Záchraná léčba chemoterapií (např. COPP, platinový režim – DHAP, gemcitabine), event. radioterapie

24.2 Folikulární lymfomy – C82

Vzhledem k možnosti léčit některé nemocné novými metodami je doporučeno každého nemocného v období diagnózy nebo relapsu konzultovat v CIHP.

24.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

Nutné přesné histologické vyšetření – folikulární lymfom grade 3b je léčen již 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 > 60 let,
- stádium III–IV,
- LDH > normu,
- 5 a více postižených oblastí uzlin,
- Hb < 120 g/l.

24.3 Difúzní ne Hodgkinův lymfom – C83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:

- difúzní B-velkobuněčný lymfom (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

Zahrnuje tyto podjednotky dle WHO klasifikace:

DLBCL, NOS (jinak nespecifikovaný):

- DLBCL subtypy podle anatomického místa (primární CNS lymfom, primární kožní DLBCL -leg type, intravaskulární velkobuněčný B lymfom)
- T/HRBCL (T-buněčný/bohatý na histiocyty velkobuněčný B lymfom)
- EBV posit. DLBCL

DLBCL spojený s chronickým zánětem

Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom

Intravaskulární velkobuněčný B lymfom

ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom

Plasmoblastový B lymfom

Primární lymfom s výpotky

Velkobuněčný B lymfom rostoucí v HHV-8 multicentrické Castlemanově nemoci

B-buněčný lymfom neklasif. s intermed. znaky mezi DLBCL a Burkittovým lymfomem
B buněčný lymfom neklasif. s intermed. znaky mezi DLBCL a Hodgkinovým lymfomem

Určení rizika dle IPI (mezinárodní prognostický index) nebo aalPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index pro pacienty do 60 let).

IPI Mezinárodní prognostický index	aalPI 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 ≥ 2)	špatný celkový stav (ECOG ≥ 2)

Riziko	IPI skóre	aalPI 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

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

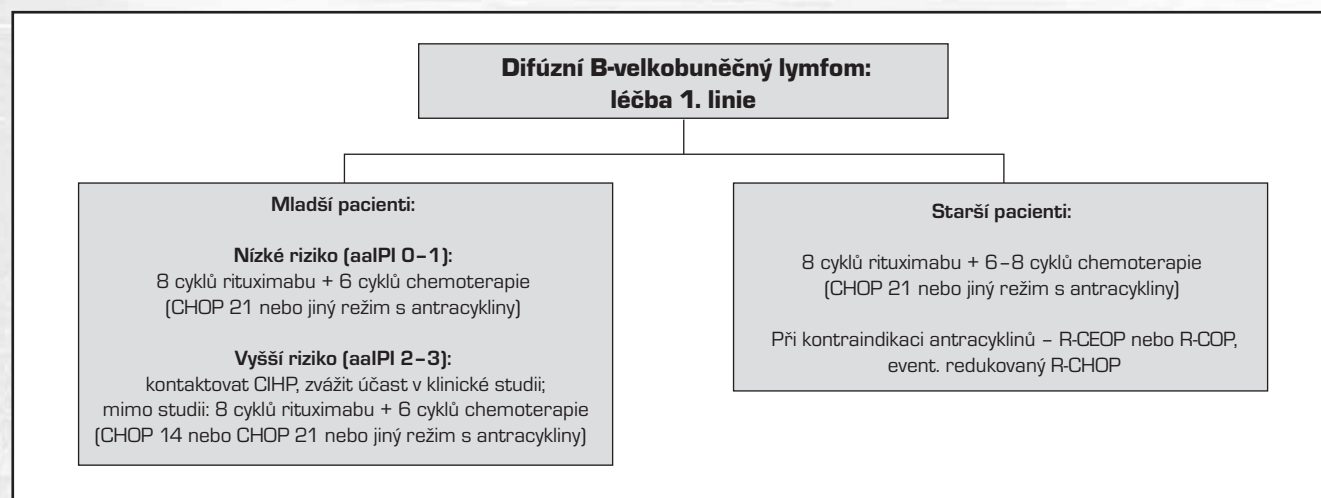
Základem léčby je 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 nebo CHOP 14 (CHOP aplikovaný v intervalu 21 nebo 14 dní) nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.

U mladších nemocných s vyšším rizikem (aalPI 2-3) je doporučeno zvážit intenzifikaci léčby a konsolidací vysokodávkovanou terapií.

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

- u pacientů s nízkým rizikem (aalPI 0-1) - 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.
 - u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aalPI 2–3) **vždy kontaktovat CIHP** ohledně intenzifikace léčby a zařazení do klinické studie. Mimo studii je standardem 8 cyklů rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 14 nebo CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin.
 - v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit léčbu II. linie s následnou ASCT ± radioterapií. Ve vybraných případech jen s lokální reziduální PET pozitivitou je možná i jen samotná RT.
- Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 cyklů rituximabu + 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny (podle rizika dle prognostického indexu a biologického stavu nemocného)
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP), event. redukovaný režim R-CHOP
- doplňující radioterapii zvážit v případě bulky onemocnění nebo PET pozitivního rezidua



Primární mediastinální B lymfom- léčba 1. linie: zvážit 6–8 cyklů dose adjusted EPOCH + Rituximab.

24.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážit zařazení pacienta do klinických studií.

Základem léčby 2. linie je rituximab + režim s platinovým derivátem 3x (ICE, ESHAP, DHAP a další) a autologní transplantace u chemosenzitivních mladších pacientů.

24.3.2 Lymfom z plášťových buněk (MCL)

Pacienti mladší 65 let: pacienta nutno předat do péče CIHP

rituximab + chemoterapie na bázi vysokodávkovaného cytosin-arabinosidu a antracyklinů (například Nordický protokol) s následnou vysokodávkovanou terapií a autologní transplantací krvetvorných buněk; zvážit udržovací léčbu rituximabem po 2M po dobu 1–2 let

Pacienti starší 65 let: péče o pacienta musí probíhat ve spolupráci s CIHP
rituximab + chemoterapie (6–8× R-CHOP), event.zvážit kombinaci s cytosin-arabino-
sidem + udržovací léčba rituximabem po 2M do progresu lymfomu

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 (např.R-CODOX-M+R-IVAC).

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 (tzv.GELF kritéria).

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 500 mg/m²)

Při nemožnosti podat fludarabin je možné použít 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),
- základem je chemoterapie, rituximab, event.radioterapie,
- u *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace *Helicobacteria*, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii.

24.4 Periferní a kožní T-buněčné lymfomy – C 84

Systémové lymfomy:

- Anaplastický velkobuněčný lymfom systémový (ALCL): ALK pos, ALK neg.,
- Periferní T-lymfomy jinak nespecifikované (PTCL- NOS),
- Angioimunoblastický lymfom (AIBL).

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 s antracyklinem 6x (CHOP nebo CHOP-like režim), u mladších pacientů < 60 let zvážit přidání etoposidu a zkrácení intervalu na 14 dní (CHOEP 14),
- u mladších pacientů jako konsolidace léčby 1. linie vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk,
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise) zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci,
- alemtuzumab.

24.4.2 Kožní T 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

- PUVA,
- bexaroten,
- interferon alfa,
- nízce dávkovaný methotrexát.

Stadium IIB – 1. linie léčby

- PUVA (UVB),
- Re-PUVA (UVB),
- interferon alfa,
- 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.

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 bexarotemem je poskytována ve specializovaných dermatologických centrech.

24.5 Další a nespecifikované 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 cílené léčbě**24.6.1 Rituximab v léčbě maligního lymfomu**

Rituximab je indikován pro léčbu folikulárního lymfomu v 1. linii v kombinaci s chemoterapií (CVP, CHOP), dále pro léčbu CD20 pozitivního difúzního B-velkobuněčného lymfomu v kombinaci s chemoterapií (6–8× R-CHOP) nebo v kombinaci s chemoterapií (ICE, ESHAP) v relapsu difúzního B-velkobuněčného lymfomu. Současně je indikován pro udržovací léčbu relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu, který odpověděl na úvodní léčbu minimálně PR (1× každé 3 měsíce po dobu 2 let) a v rámci udržovací léčby v 1. linii (po 2 měsících po dobu 2 let), dále pak k monoterapii folikulárního lymfomu v relapsu onemocnění. Dále je indikován v 1. linii léčby nemocných s lymfomem z buněk pláštěvé zóny, kde po režimu R-CHOP bylo dosaženo CR či PR, a to po 2 měsících až do progresu. Podání rituximabu v registrovaných indikacích (FL, DLBCL) 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 pláštěvých buněk (MCL), lymfom z malých lymfocytů (SLL), Burkittův lymfom, MALT lymfomy, další CD20 pozitivní lymfomy a chronická B-lymfatická leukémie.

Podání rituximabu v těchto 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 ⁹⁰Yttriem v léčbě maligního lymfomu

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰Yttriem je určen k léčbě folikulárního B-nehodgkinova lymfomu při selhání předchozí léčby s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď na léčbu 1. linie) 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 ²)	způsob podání	den
R-CVP (R-COP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cyklofosfamid	750	i.v.	1.
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.
prednison	40	p.o.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.

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

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

G-CSF obligatorně

 filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10⁹/l

nebo

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

R-CHOEP 14 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.
----------	-----	------	-------

FCR i.v., interval à 4 týdny

fludarabin	25 (30 při podání bez rituximabu)	i.v.	1.–3.
cyklofosfamid	250	i.v.	1.–3.
rituximab	375	i.v.	1.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den
FCR p.o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	40	p.o.	1.–3.
cyklofosfamid	250	p.o.	1.–3.
rituximab	375	i.v.	1.

R-FCM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25	i.v.	1.–3.
cyklofosfamid	200	i.v.	1.–3.
mitoxantron	8	i.v.	1.
rituximab	375	i.v.	1.

R-FND při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 4 týdny			
fludarabin	25 (40)	i.v. (p.o.)	1.–3.
mitoxantron	10	i.v.	1.
dexamethason	20mg fixní dávka	i.v.	1.–5.
rituximab	375	i.v.	1.

R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
etoposid	100	i.v.	1.–3.
ifosfamid	5000	i.v. 24 hod	2.
carboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2.
rituximab	375	i.v.	1.

uroprotektce uromitexanem (100 % dávky ifosfamid) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamid, podávat po celou dobu infúze ifosfamid

G-CSF obligatorně

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

R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1.
cytarabine	2000	i.v.	2.
dexametazon	40	i.v.	1.–4.
rituximab	375	i.v.	1.

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10⁹/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den
R-ESHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny, interval à 3 týdny			
etoposid	60	i.v.	1.–4.
cisplatina	25	i.v.	1.–4.
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5.
methylprednisolon	500 mg fixní dávka	i.v.	1.–4.
rituximab	375	i.v.	1.

G-CSF obligatorně

 filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 4×10⁹/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s. c.

ABVD, interval à 4 týdny

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

BEACOPP bazální, interval à 3 týdny

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

BEACOPP eskalovaný, interval à 3 týdny

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

G-CSF obligatorně

filgrastim

 pacient do 75 kg: filgrastim 30 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10⁹/l

 pacienti nad 75 kg: filgrastim 48 MU s.c. od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů nad 2×10⁹/l

nebo

 pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat, až klesne počet leukocytů pod 15×10⁹/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. Foussard 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, Chlorambucile, 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 Trnieny, 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.
17. Salles G et al: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial, *Lancet* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
18. Ardeschna KM et al: An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis, *Blood* 2010 116: Abstract 6.
19. Pott C., Delftu-Laurue M et al.- R-CHOP vs. R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: first results of MRD assessment within the randomized trial for elderly patients with MCL – *Ann of Oncol* 2011, Volume 22, Suppl 4, abstract.