

Comparación entre CHOP-like y R-CHOP en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de grandes células B y folicular: 10 años de experiencia del Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay

CAROLINA OLIVER, CECILIA GUILLERMO,
PAULA MARTÍNEZ, LILIAN DÍAZ

Cátedra de Hematología
del Hospital de Clínicas.
Montevideo, Uruguay.

Recibido el 2 de abril de
2012, aceptado el 4 de
abril de 2013.

Correspondencia a:
Dra. Ana Carolina Oliver
Solimano
Hospital de Clínicas, piso 8.
Av. Italia s/n
E-mail: carolinaoliver@
adinet.com.uy
Fax: + 598 24875842

Comparison between CHOP-like and R-CHOP in diffuse large B cell and follicular lymphoma

Background: The most common types of non-Hodgkin lymphoma (NHL) are diffuse large B cell (DLBCL) and follicular (FL). **Aim:** To analyze the benefit of Rituximab in overall survival (OS) of patients with NHL. **Material and Methods:** Review of medical record of 230 adult patients with a first episode of NHL admitted between 2002 and 2011. We included 67 patients with DLBCL and 36 patients with FL. **Results:** The overall response (OR) was 64% with 39% complete remissions (CR) in DLBCL treated with CHOP-like and 100% with 89% CR with R-CHOP. The median OS with CHOP-like was 21 months versus not attained R-CHOP ($p = 0.016$). There was a statistically significant difference in median event-free survival (EvFS) in favor of R-CHOP: not attained versus 8.3 months for CHOP-like (log rank ($p = 0.002$)). In FL, the OR in patients treated with R-CHOP or R-CHOP-like was 85% with 54% CR. With CHOP-like the OR was 59% with 18% CR. The OS at 24 and 36 months in patients treated with R-CHOP or R-CHOP-like was 83 and 65%. The figures for patients treated with CHOP-like were 80 and 66% respectively. The progression free survival (PFS) was 21 months with CHOP-like versus not attained with R-CHOP ($p = 0.043$). **Conclusions:** When Rituximab was added to CHOP, there was a higher CR, EvFS and OS in DLBCL and higher CR and PFS in FL.

(Rev Med Chile 2013; 141: 844-852).

Key words: Lymphoma, follicular; Lymphoma, large cell, immunoblastic; Lymphoma, non-Hodgkin; Rituximab.

El linfoma difuso de grandes células B (DGCGB) es el linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente seguido por el folicular (LF). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los DGCGB constituyen 30%¹ y los LF 20% del total².

El LNH DGCGB es agresivo pero potencialmente curable. El régimen de quimioterapia (QT) tipo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) cada 21 días, por 6 a 8 series, ha

sido considerado por más de 25 años el estándar de oro de tratamiento de primera línea del LNH DGCGB. Sin embargo, con este tratamiento sólo 30-40% de los pacientes podían curarse^{3,4,5}. Con la aparición del anticuerpo monoclonal humanizado rituximab (R) se realizaron estudios que compararon CHOP-21 con R-CHOP o CHOP-14 o R-CHOP-14⁶⁻¹⁰. Actualmente, el estándar de tratamiento de los DGCGB es el R-CHOP-21 ya que demostró tener mayores tasas de revisión com-

pleta (RC), sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida general (SG) que CHOP. Este plan logra una SG a 4 años entre 55% y 94% dependiendo del *Revised International Prognostic Index* (R-IPI) y a 10 años 43,5%^{11,12}.

El LF es de curso indolente e incurable. El objetivo principal del tratamiento es prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida del paciente. En estadios III-IV sintomáticos el tratamiento de 1º línea es R-CHOP, R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o bendamustina-rituximab¹³. La mayor parte de los estudios han demostrado que la adición de R a diferentes planes de QT da como resultado tasas de respuesta superiores, mayor número de RC y una SLP prolongada comparando con la QT sola. El grupo Cochrane realizó un meta-análisis (7 ensayos controlados aleatorios, 1.943 pacientes) donde comparó la QT asociada a R versus QT sola respecto de SG en linfomas indolentes recientemente diagnosticados o recidivantes. Los pacientes tratados con R-QT presentaron una mejor SG (OR para la mortalidad 0,63; IC de 95%: 0,51 a 0,79), respuesta global (RG) y RC que los tratados con QT sola¹⁴.

El objetivo de este estudio retrospectivo es analizar los beneficios en SG con el uso de rituximab en los pacientes con linfomas DGCB y LF en una parte de la población uruguaya.

Materiales y Métodos

Entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2011 debutaron 230 pacientes con LNH en el Hospital de Clínicas. Este número de casos constituye aproximadamente 10% de los linfomas

que debutan en el Uruguay¹⁵. En este período se realizó un estudio retrospectivo por medio de la evaluación de historias clínicas, para analizar el impacto en términos de respuestas y sobrevida que tuvo la introducción de R en el tratamiento de LNH DGCB y LF en el Hospital de Clínicas. Destacamos que desde el año 2005 contamos con el R por financiación del Fondo Nacional de Recursos, por lo que los pacientes tratados con QT-R son aquellos con inicio de enfermedad en el año 2005 o posterior y los tratados con QT sola son previos al 2005 o casos posteriores en los que no se pudo utilizar R.

Con DGCB 82 pacientes, 37 con LF, 36 con leucemia linfoide crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC), 13 linfoma de células del manto, 10 linfomas T, 11 linfomas asociados a las mucosas (MALT), 7 anaplásicos T, 7 Burkitt, 6 linfomas linfoblásticos, 5 linfoplasmocitarios, 4 micosis fungoides, 3 Burkitt-like, 2 tricoleucemias, 2 linfomas de la zona marginal esplénica, 2 leucemias de linfocitos grandes granulares, 2 linfomas angioinmunoblásticos y 1 leucemia prolinfocítica (Figura 1).

Se incluyeron pacientes con edades entre 15 y 90 años con diagnóstico de DGCB y LF confirmado por estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico o inmunofenotipo concluyente. Se excluyeron los casos HIV positivos y los de inicio a nivel del SNC.

De los 82 pacientes con DGCB se incluyeron 67 en el análisis. Se excluyeron del mismo 9 por ser VIH positivos y 6 por ser de inicio a nivel del SNC. Fueron 36 hombres y 31 mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue 60 años (25-85). Cuarenta

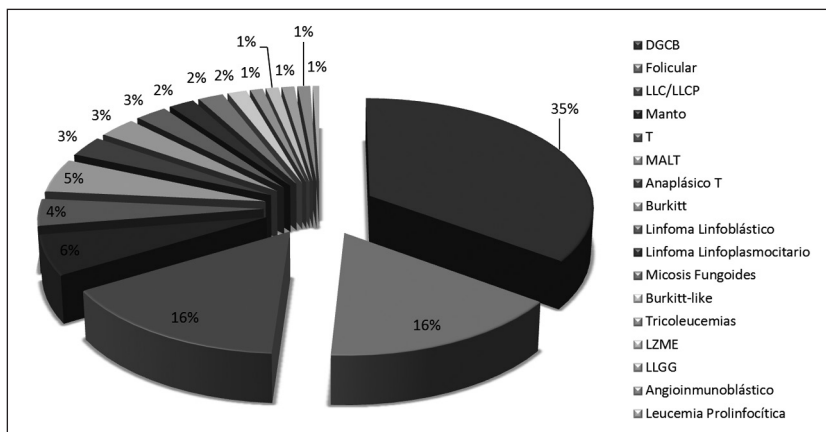


Figura 1. Distribución de frecuencias de LNH en este período en el Hospital de Clínicas. DGCB: Difuso de Grandes Células B; LLC/LLCP: Leucemia Linfoide Crónica/Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas; Linfomas asociados a las mucosas (MALT); LZME: Linfomas de la Zona Marginal Esplénica; LLGG: Leucemias de Linfocitos Grandes Granulares.

y cinco por ciento debutaron en estadio I-II, 43% de ellos con síntomas B y 55% en III-IV, 60% con síntomas B. Treinta y un por ciento debutaron con enfermedad *bulky* y 28% con enfermedad extranodal primaria, siendo el tracto gastrointestinal el sitio más frecuente (42%). Treinta y un por ciento tuvieron un *International Prognostic Index* (IPI): 0-1; 30%: 2; 28,5%: 3 y 10,5%: 4. Cuarenta y nueve por ciento tenían LDH elevada y 48% B2 microglobulina elevada. La latencia entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 30 días (1-487). Los regímenes de quimioterapia utilizados y el número de series se muestran en la Tabla 1.

De los 37 pacientes con LF se analizaron 36 dado que uno era VIH positivo. Dieciséis hombres y 20 mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 62,5 años (25-79). Veintidós por ciento debutaron en estadio I-II, 50% de ellos con síntomas B, 78% en III-IV, 43% con síntomas B. Catorce por ciento debutó como enfermedad *bulky* y 17% como enfermedad extranodal primaria. Treinta y ocho por ciento tenía la LDH elevada y 48% la B2 microglobulina elevada. El grado histológico más frecuente fue el Grado 2 con 80%, Grado 3: 17% (14% G3a, 3% G3b) y Grado 1: 3%. Con respecto al *Follicular International Prognostic Index* (FLIPI), 40% fueron FLIPI 0-1; 40%: 2 y 20%: 3 o más. La latencia media entre la primera consulta y el diagnóstico fue 27 días (5-765). Los regímenes de QT utilizados y el número de series se listan en la Tabla 2.

Para el análisis de las variables se utilizó la prueba no paramétrica χ^2 con una significación de 95%. Los cálculos de sobrevida se analizaron por el método de Kaplan-Meier.

Resultados

Linfoma difuso de grandes células B

Los pacientes tratados con regímenes CHOP-like tuvieron una RG (RC + RP) de 64% con 39% de RC y 25% de RP. Con el régimen R-CHOP la RG fue de 100%, con 89% de RC y 11% de RP. Estas diferencias son estadísticamente significativas con un test exacto de Fisher $p < 0,0001$ (Figura 2). Con una mediana de seguimiento de 21 meses (0,1-123), la mediana estimada de SG en el global de pacientes tratados con CHOP-like fue 34,4 meses y con R-CHOP no se ha alcanzado, esta diferencia no es estadísticamente significativa (log rank ($p = 0,05$)) (Figura 3). La SG a 24 meses fue 51% en el grupo CHOP-like versus 79% en el R-CHOP. En los estudios internacionales que establecieron el R-CHOP como estándar de tratamiento en DGCB se evaluó el impacto del R en los pacientes en estadios II, III y IV. En esta muestra, en los pacientes con estadios al debut II, III y IV la SG para CHOP-like (31 pacientes) fue de 21 meses y para R-CHOP (23 pacientes) no se ha alcanzado, esta diferencia es estadísticamente significativa (log

Tabla 1. Características del tratamiento de los DGCB

	Tipo de QT	n pacientes	Mediana nº series y rango	Edad > 60 años	Edad < 60 años
CHOP-like	CHOP	22			
	CAPVE	6			
	CEOP	2			
	CMVP	1	6 (1-8)	18	18
	CVP	1			
	m-BACOD	4			
	Total	36			
R-CHOP	CHOP-R	27	6 (1-6)	17	10
No reciben tratamiento QT*		4			

CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona; CAPVE: Ciclofosfamida, Adriamicina, Prednisona, Vincristina, Etopósido; CEOP: Ciclofosfamida, Prednisona, Vincristina, Etopósido; CMVP: Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina, Prednisona; CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; m-BACOD: Metotrexate, Bleomicina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona; CHOP-R: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona, Rituximab. *No recibieron tratamiento específico para el LNH 3 pacientes por complicaciones médicas que les produjeron la muerte previa al inicio del tratamiento. Un paciente recibió como tratamiento de 1° línea una gastrectomía.

Tabla 2. Características del tratamiento de los LF

	Tipo de QT	n pacientes	Mediana nº series y rango
CHOP-like	CHOP	13	5 (1-6)
	CVP	3	
	CAPVE	5	
	m-BACOD	1	
R-CHOP-like	R-CAPVE	1	6 (4-6)
	FCR	1	
	R-CVP	1	
R-CHOP	CHOP-R	10	6 (3-6)
WATCH AND WAIT		1	

CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona; CAPVE: Ciclofosfamida, Adriamicina, Prednisona, Vincristina, Etopósido; m-BACOD: Metotrexate, Bleomicina, Adriamicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona; FCR: Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab; R-CVP: Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; CHOP-R: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona, Rituximab.

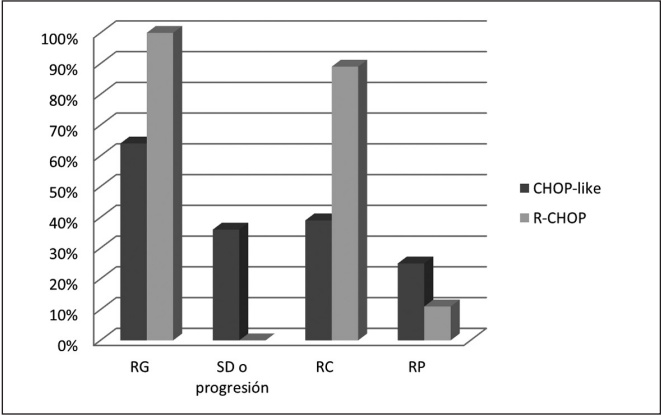


Figura 2. Respuesta con tratamiento CHOP-like vs R-CHOP en DGCB. RG: respuesta global; SD: enfermedad estable; RC: remisión completa; RP: remisión parcial.

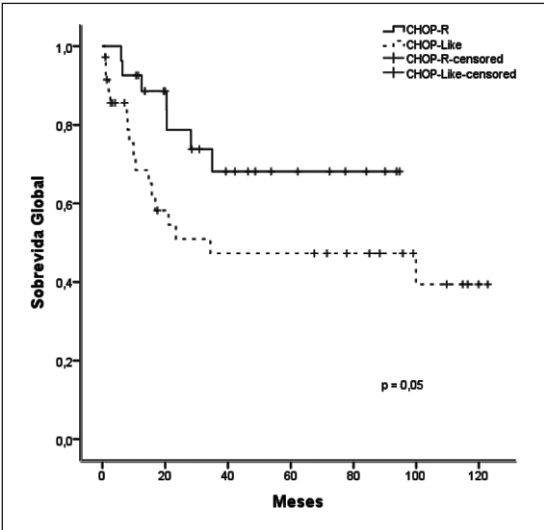


Figura 3. SG con R-CHOP versus CHOP-like en el global de DGCB.

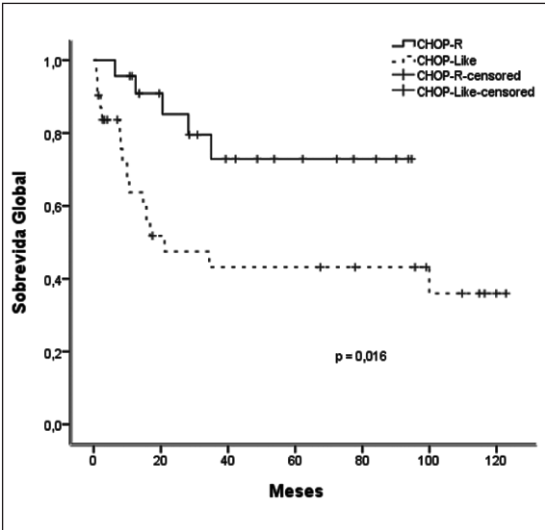


Figura 4. SG con R-CHOP versus CHOP-like en DGCB estadios II, III y IV.

Rank $p = 0,016$) (Figura 4). La SG a 24 meses fue para CHOP-like 47% y para R-CHOP 85%. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de SLEv en favor de R-CHOP: no se ha alcanzado versus 8,3 meses (IC: 4,7-11,9) para CHOP-like, (log Rank ($p = 0,002$)) (Figura 5). Al evaluar la SG de los tratados con R-CHOP según el R-IPI se vio que a los 36 meses la SG con R-IPI de muy buen pronóstico fue de 100%, con buen pronóstico: 78% y con mal pronóstico: 57%, con diferencias estadísticamente no significativas (Figura 6). En los 35 pacientes mayores de 60 años, la mediana de SG de los tratados con CHOP-like

fue de 34 meses y no se ha alcanzado con R-CHOP, siendo la diferencia estadísticamente no significativa ($p = 0,15$). La SG a 2 años con CHOP-like fue 52% y con R-CHOP 80%. En los menores de 60 años, la mediana de SG no se ha alcanzado, pero la SG estimada a 36 meses fue 76% con R-CHOP y 50% con CHOP-like.

Linfoma folicular

Los tratados con R-CHOP o R-CHOP-like tuvieron una RG de 85% con 54% de RC y 31% de RP. La RG con regímenes tipo CHOP-like fue de 59% con 18% de RC y 41% de RP (Figura 7). Estas

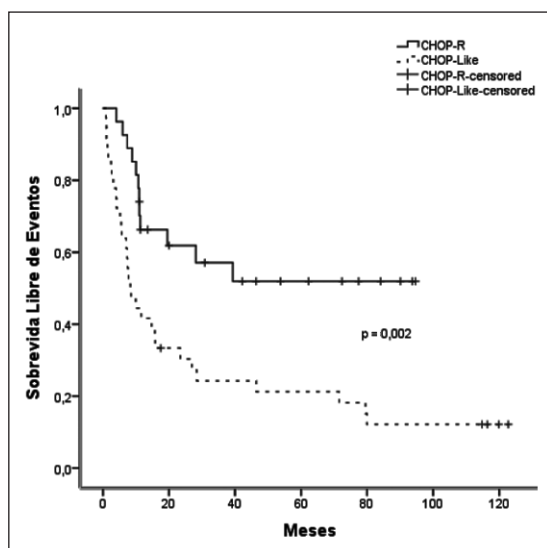


Figura 5. SLEv con R-CHOP versus CHOP-like en DGCB.

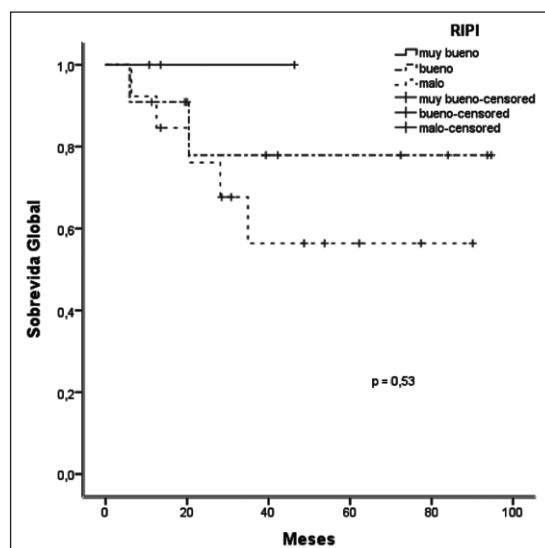


Figura 6. SG según RIPI en DGCB.

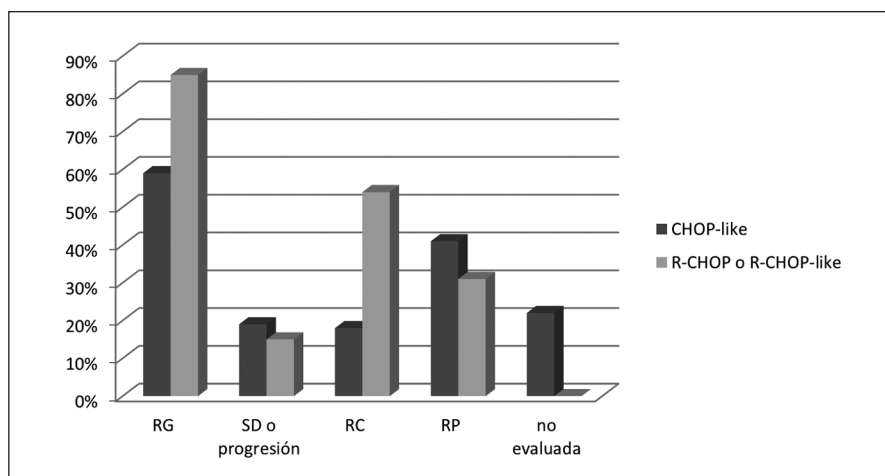


Figura 7. Respuesta con tratamiento CHOP-like vs R-CHOP o R-CHOP-like en LF. RG: respuesta global; SD: enfermedad estable; RC: remisión completa; RP: remisión parcial.

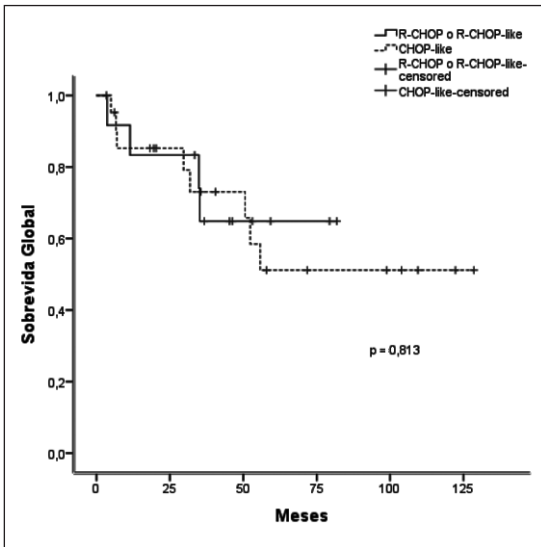


Figura 8. SG con R-CHOP o R-CHOP-like versus CHOP-like en LF.

diferencias son estadísticamente significativas con un test exacto de Fisher $p = 0,03$. Con una mediana de seguimiento de 38 meses (3,5-129) la mediana de SG no se ha alcanzado. La SG a 24 y 36 meses en tratados con R-CHOP o R-CHOP-like fue 83% y 65% y en tratados con CHOP-like 80% y 66% respectivamente. Estas diferencias no son estadísticamente significativas (log rank $p = 0,813$) (Figura 8). La mediana de SLP en los tratados con CHOP-like fue 21 meses y en los tratados con R-CHOP no se ha alcanzado. Esta diferencia es estadísticamente significativa (log rank $p = 0,043$) (Figura 9). La SLP a 24 y 36 meses fue de 38% y 21% en CHOP-like y 68% en R-CHOP. La mediana de SG estimada a 3 años con FLIPI de buen pronóstico fue 87%, con intermedio 69% y con mal pronóstico: 62%.

Discusión

La introducción de los anticuerpos monoclonales ha sido de gran importancia en la mejoría de los resultados obtenidos en los LNH. En este trabajo retrospectivo analizamos el impacto en términos de respuestas y supervivencia que tuvo la introducción de rituximab en el tratamiento de LNH DGCB y LF en el Hospital de Clínicas y por ende, en una parte muy importante de la población Uruguaya.

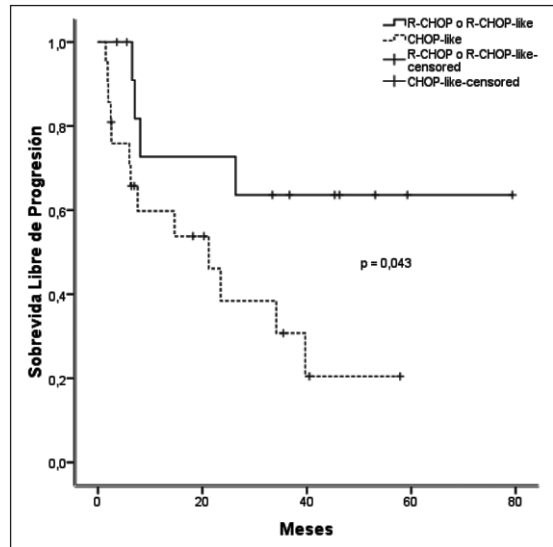


Figura 9. SLP con R-CHOP o R-CHOP-like versus CHOP-like en LF.

Con respecto a las características clínicas de los DGCB fueron similares a lo que se observa en la literatura internacional: mediana de edad al debut en la 7ª década de la vida, predomina en sexo masculino, 30% tiene inicio extranodal siendo el tubo digestivo el sitio más frecuente¹. Sin embargo, en el Hospital de Clínicas la mayoría de los DGCB debutaron en estadios avanzados III-IV, seguramente vinculados a una demora entre la primera consulta y el diagnóstico ya que la latencia fue de 30 días. Con respecto al tratamiento, el trabajo del grupo francés GELA sentó las bases para que el R-CHOP-21 sea el actual estándar de tratamiento. Este estudio reunió pacientes mayores de 60 años en estadios II, III y IV y observó que la adición de R al régimen CHOP mejoraba tanto las tasas de RC (76 vs 63 %) ($p = 0,005$) como la SG a dos años (70% vs 57%) ($p = 0,007$) y actualmente a 10 años (43,5% vs 27,6%)^{7,12}. El estudio MInT (MabThera International Tial) publicado en el año 2006 evaluó el beneficio de QT tipo CHOP con o sin R en 824 pacientes menores de 60 años con LNH DGCB al debut en estadios II, III y IV y demostró su utilidad en esta franja etaria con SG a 3 años de 93% en QT-R y 84% en QT sola ($p = 0,0001$)¹⁶. En nuestra población la RC con CHOP-like fue 39% y con R-CHOP 89%, con un test exacto de Fisher $p < 0,0001$, comprobando así la superioridad de QT más rituximab. La SG a 2 años en los pacientes

Tabla 3. Resultados comparativos con trabajos internacionales en LF

	R-CVP vs CVP¹⁹	R-CHOP vs CHOP²⁰	R-CHOP/R-CHOP-like vs CHOP-like
RG (%)	81 vs 57	97 vs 90	85 vs 59
RC (%)	41 vs 10	17 vs 20	54 vs 18
SLP (meses)	32 vs 15		No alcanzada vs 21
TFT (meses)		no alcanzado aún vs 31 (p = 0,0001)	

R-CVP: Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona; R-CHOP: Rituximab, Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona; CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona; RG: Respuesta Global; RC: Remisión Completa; SLP: Sobrevida Libre de Progresión; TFT: Tiempo a la falla de Tratamiento.

mayores de 60 años con R-CHOP vs CHOP-like tuvo una diferencia similar a la publicada por los trabajos mencionados 80% vs 52%, y en los menores de 60 años la SG a 3 años fue de 76% vs 50%, pero dado el bajo número de pacientes éstas no fueron estadísticamente significativas, aunque la SG tiende francamente a mejorar con el agregado de R. De hecho, comprobamos una diferencia estadísticamente significativa para los DGCb estadios II, III y IV similar a los datos antes mencionados. Se vio una diferencia significativa en sobrevida libre de eventos (SLEv) en favor de R-CHOP sobre CHOP-like lo que apoya también este beneficio. Comprobamos que al dividir los pacientes tratados con R-CHOP según el R-IPI se diferencian tres curvas de SG con resultados similares a los publicados a nivel internacional: SG a 4 años para muy bueno 94%, para bueno 79% y para malo 55%¹⁷ (Figura 6).

El LF es el 2º en frecuencia al igual que lo es su incidencia a nivel internacional. Las características generales son similares a las reportadas por la OMS, edad de debut 60 años, predomina en el sexo femenino, 2/3 se presentan como estadios avanzados III-IV, baja presentación de síntomas B y enfermedad primariamente extranodal. De igual manera el 80-90% son grado 1 o 2^{2,18}. En el momento actual ningún tratamiento convencional parece ser capaz de curar a estos pacientes, y por ello la indicación de tratamiento se reserva para los estadios III-IV sintomáticos, sin diferencias en la SG y SLEv independientemente de la QT utilizada. Por todo esto se investigó el beneficio de la adición de anticuerpos monoclonales anti-CD20. La mayor parte de los estudios han demostrado que la adición de R a la QT mejora las tasas de respuesta, aumenta las RC y prolonga la SLP comparando

con la QT sola. Los estudios más destacados al respecto son los siguientes: 1) CVP versus R-CVP, aumento de la RG y RC de 57% y 10% a 81% y 41% respectivamente y se extiende la SLP de 15 a 32 meses¹⁹; 2) CHOP versus CHOP-R, RG 90% y 97% respectivamente, la RC no fue significativamente distinta siendo 20% y 17%. El R-CHOP reduce falla tratamiento en 60% y mejora el tiempo a la falla del tratamiento (TFT)²⁰; 3) MCP-R versus MCP (mitoxantrona, clorambucil, prednisona): RG 86% y 66% respectivamente, mejoría en SLE y TFT²¹; 4) CHOP+E en asociación con interferón versus mismo plan asociado a R. Mejores respuestas con R. La SLE a los 2,5 años fue de 62% versus 78%²². El meta-análisis del grupo Cochrane mencionado previamente demostró que R-QT es mejor en SG, RG y RC que QT¹⁴. En nuestra población las RG y completas fueron similares a las reportadas en estos trabajos, (Tabla 3) y la diferencia es estadísticamente significativa en favor de la adición de R. Se observó también una diferencia en la SG a 5 años según el FLIPI que es similar a los datos reportados en el trabajo original que lo desarrolló: bajo riesgo: 87% versus 91% en el trabajo original; riesgo intermedio: 69% versus 78% y alto riesgo: 62% versus 53%²³.

Conclusiones

En nuestra población se observó una más alta tasa de RC y una mayor SG y SLEv cuando se utiliza R asociado a CHOP en los LNH DGCb. Asimismo, más altas RC y mayor SLP en LF. Pensamos que estos resultados son representativos de la realidad de nuestro país y nos permiten comparar nuestros resultados con los de los grupos cooperativos in-

ternacionales, hecho importante para justificar los costos de esta medicación en nuestro país.

Referencias

1. Stein H, Warnke R, Chan W. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition 2008; 233-7.
2. Harris N, Swerdlow S, Jaffe E. Follicular Lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition 2008; 220-6.
3. Fisher R, Miller T, O'Connor O. Diffuse aggressive lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004; 221-36.
4. Gordon L, Harrington D, Andersen J, Colgan J, Glick J, Neiman R, et al. Comparison of a second generation combination chemotherapy regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1992; 327: 1342-9.
5. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328: 1002-6.
6. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004; 104 (3): 626-33.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, 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: 235-42.
8. Coiffier B, Feugier P, Mounier N, et al. Long-term results of the GELA study comparing RCHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients [abstract]. Proc ASCO. 2007; 25: 443a.
9. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008; 9: 105-16.
10. Delarue R, Tilly H, Salles G. R-CHOP14 Compared to R-CHOP21 in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of the Interim Analysis of the LNH03-6B GELA Study. 51 th Annual ASH Meeting and Exposition. Abstract 406: 2009. www.newevidence.com/oncology/entries/Interim_analysis_of_the_LNH03_6B_GELA_study/ (acceso el 19.07.2013).
11. Sehn L, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007; 109: 1857-61.
12. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116: 2040-5.
13. Non Hodgkin's Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2012.
14. Schulz H, Bohlius JE, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2007; 99 (9): 706-14.
15. Registro Nacional de Cáncer - Programa Vigilancia Epidemiológica. Comisión Honoraria de lucha contra el cáncer. 2002-6.
16. Pfreundschuh M, Trümper T, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. 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.
17. Sehn L, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007; 109: 1857-61.
18. Salles G. Clinical Features, Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma. Hematology 2007; 216-25.
19. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26 (28): 4579-86.
20. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophospham-

- mide, 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 (12): 3725-32.
21. Herold M, Pasold R, Srock S, Naser S, Niederwieser D, Neubauer A. 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). *Blood* 2004; 104: 584a. (Abstract).
 22. Salles G, Foussard C, Mounier N, Franck M, Chantal D, Thierry L, et al. Rituximab added to aIFN+CHVP improves the outcome of follicular lymphoma in patients with a high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomized trial in 359 patients. *Blood* 2004; 104: 160a (Abstract).
 23. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258-65.