

Artículo original

Tratamientos de Linfomas no Hodgkin con Rituximab con cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos

Therapy of Non Hodgkin Lymphoma with Rituximab funded by the National Resources Fund

Dr. Pablo Muxi

Hematólogo e Internista
Profesor Agregado de Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Asesor Honorario del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo.

Dr. Lem Martínez

Especialista en Hematología.
Jefe de Servicio de Hematología.
Hospital Central de las Fuerzas Armadas.
Asesor Honorario del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo.

Dr. Fernando Correa

Internista y Hematólogo
Profesor Agregado de Clínica Médica.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Médico Asistente del Fondo Nacional de Recursos. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 8-16

En noviembre del 2004 el Fondo Nacional de Recursos (FNR) designó una comisión asesora que diseñó un protocolo para la cobertura del costo de Rituximab inicialmente para pacientes con Linfoma Difuso a Grandes Células B (LDGCB) o Linfoma Folicular (LF) y luego con linfoma del manto. Objetivo: evaluar la utilización del programa de Rituximab elaborado por el FNR; analizar factores pronósticos en la población incluida, comparándola con los datos internacionales. Material y métodos: Se realiza estudio descriptivo, en el cual se incluyen todos los pacientes presentados ante el FNR entre el 01 de enero del 2005 y el 31 de diciembre de 2006. Se analizan 206 solicitudes de Rituximab al protocolo diseñado por el FNR para la administración de esta droga. Resultados: En el período se presentan 206 solicitudes y se aprueban 170 tratamientos (82.5%). De los autorizados el 72.9% se aprueba en el 1º estudio; de las solicitudes que quedan pendientes y se aprueban posteriormente la causa más frecuente fue IHQ incompleta. Dentro de los no autorizados el 47.2% fue por paraclínica incompleta, en particular la anatomía patológica. Las características de los 170 pacientes autorizados fue: Sexo Femenino 45%; Masculino 55%. Edad promedio 54 años. Cobertura por MSP 24%; IAMC 75.9%. Procedencia, Montevideo 59.4%; Interior 40.6%. Tipo de linfoma: Folicular Grado I y II 25.9%; LDGCB 61.2%; Folicular Grado III 11.8%; L. del Manto 1.2%. Score de Índice de Pronóstico Internacional (IPI) en linfomas agresivos: riesgo bajo 35.5%; intermedio 31.5%; intermedio alto 23.4%; alto 9.7%. Score de Índice de Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) en L. foliculares: bueno 20.5%; intermedio 25%; alto 52.3%. Discusión: el número de solicitudes recibidas fue menor al esperado según datos epidemiológicos; la anatomía patológica y en particular la Inmunohistoquímica (IHQ) fue el punto que generó mayor retraso en la autorización y que condicionó un número significativo de no autorizaciones. La distribución poblacional muestra un predominio de pacientes de Montevideo y de las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva (IAMC), que no respeta la distribución poblacional. La mayoría de los pacientes no llegan a recibir un tratamiento completo. El score de IPI en nuestra población fue algo más bajo y el score de FLIPI más alto que los trabajos internacionales de referencia. Conclusiones: el análisis de los resultados muestra que si bien el programa ofrece la posibilidad de este tratamiento a toda la población con cobertura del FNR; es necesario y posible mejorar en diversos aspectos de su implementación, afín de obtener los resultados esperables de su aplicación.

Palabras clave: linfomas, Rituximab, tratamiento, pronóstico

SUMMARY: Arch Med Interna 2008; XXX (1): 8-16

In November 2004 the National Resources Fund (FNR) entrusted an advisory committee to design a protocol to cover the cost of Rituximab initially for patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) or Follicular Lymphoma (FL) and then with Mantle Cell Lymphoma. Objective: to evaluate the use of the Rituximab

program developed by the FNR; to analyze the prognostic factors in the population included, comparing the data with the international figures. Material and methods: This was a descriptive study that included all the patients that applied for that therapy at FNR between January 01 2005 and December 31 2006. We analyzed 206 requests for Rituximab in the protocol designed by the FNR for the administration of this drug. Results: One hundred and seventy (82.5%) requests for therapy of the 206 entered in that term were approved. Of those authorized, 72.9% are approved in the first study; of the requests that remain pending, and subsequently approved, the most frequent cause was incomplete immunohistochemistry (IHC). Among those not authorized, 47.2% were rejected because of incomplete laboratory testing, especially pathology. The characteristics of the 170 patients authorized were: Gender: Females 45%; Males 55%. Average age: 54 years. Coverage by the Ministry of Health (MSP): 24%; Collective Medical Care Institutions (IAMC) 75.9%. Residence: Montevideo 59.4%; Interior 40.6%. Type of Lymphoma: Follicular Grades I and II 25.9%; DLBCL 61.2%; Follicular Grade III 11.8%; Mantle Cell L. 1.2%. International Prognostic Index (IPI) Score in aggressive lymphomas: low risk: 35.5%; intermediate 31.5%; high intermediate: 23.4%; high: 9.7%. International Prognostic Index Score for Follicular Lymphoma (FLIPI) in Follicular Lymphomas: good: 20.5%; intermediate: 25%; high: 52.3%. Discussion: the number of requests received was lower than expected based on the epidemiological data; pathology (specifically Immunohistochemistry) was the cause of the worst delays in the authorization, conditioning a significant number of authorization denials. The distribution shows a prevalence of patients of Montevideo and the Collective Medical Care Institutions (IAMC), not reflecting the actual distribution of the country's population. Most patients do not complete therapy. Our population's IPI score was somewhat lower and the FLIPI score was higher than those reported in the international literature. Conclusions: the results show that although the program makes this therapy available to everybody entitled to FNR coverage the expected outcomes will not be obtained unless its implementation is improved.

Key words: lymphomas, Rituximab, therapy, prognosis

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

En noviembre del año 2004 el Fondo Nacional de Recursos (FNR) decidió financiar la indicación de 2 fármacos de alto costo cuya demanda asistencial no era satisfecha por las instituciones de asistencia médica tanto del ámbito público como privado. El Imatinib y el Rituximab habían demostrado el beneficio de su uso en distintas patologías, debido a su alto costo estas medicaciones no llegaban a la población en forma uniforme. Se nombró una comisión con el objetivo de determinar las indicaciones de estas dos drogas y de diseñar un protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías cuya terapéutica sería financiada por el FNR en lo referido a los fármacos mencionados. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno de superficie CD20 expresado en los linfocitos B. Su uso fue aprobado por la FDA en el año 1997 para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) de bajo grado en recaída, esto fue luego del estudio de Maloney DG y colaboradores que utilizaron Rituximab en 37 pacientes con LNH de bajo grado en recaída obteniendo 3 remisiones completas y 14 remisiones parciales.⁽¹⁾ En los años siguientes se expandió su uso en distintos linfomas de estirpe B.

Rituximab en los LNH Difusos a Grandes Células B (LDGCB)

El LDGCB es el LNH de mayor prevalencia, estudios internacionales refieren que constituye el 30-40% de los LNH. En una revisión con inmuno-histoquímica (IHC) de

104 LNH realizada en el Hospital Militar de nuestro país el 34,6% fueron LDGCB.⁽²⁾ Bajo el nombre de LDGCB se agrupan además distintas patologías, el LDGCB mediastínico, el LDGCB rico en células T, el LDGCB asociado a efusión de serosas, el LDGCB anaplásico y el LDGCB ALK+. Su diagnóstico se basa en el estudio patológico convencional asociado con técnicas de IHQ (citoqueratina -, CD45+, CD3-, CD5-, CD19+, CD20+, CD10+/-). El pronóstico se determina a través del Índice Pronóstico Internacional (IPI), el mismo reconoce 5 factores de riesgo: edad mayor a 60 años, LDH elevada, performance status ECOG igual o mayor a 2, estadio Ann Arbor III o IV, y compromiso extraganglionar en 2 o más sitios. Se constituyen distintos grupos de riesgo, *IPI de bajo riesgo* con hasta 1 factor presente con una sobrevida global (SG) a 5 años 73%, *IPI de riesgo bajo-intermedio* con 2 factores presentes y SG a 5 años 51%, *IPI de riesgo intermedio-alto* con 3 factores presentes y una SG a 5 años de 43%, e *IPI de riesgo alto* con 4 o más factores presentes con una SG a 5 años de 26%. Existe una variante ajustada a la edad para pacientes⁽³⁾ menores de 60 años. Por estudio de micro arreglos moleculares se pueden identificar al menos 3 tipos de LDGCB de acuerdo a la expresión génica que presentan, el LDGCB del Centro Germinal, el LDGCB de linfocitos B activados y el tipo 3. Estas 3 entidades tienen distinta célula B de origen y presentan un pronóstico distinto.⁽⁴⁾ La técnica de estudio de los micro arreglos no es considerada por el momento, debido a sus dificultades y costos, una técnica de rutina en el diagnóstico de estas patologías. Desde el punto de vista del tratamiento de esta entidad y basándose en los estudios comparativos de distintos planes de

quimioterapia de Fisher RI y colaboradores, el CHOP es considerado el patrón estándar de tratamiento de estos linfomas. (5,6) La asociación de CHOP con Rituximab ha demostrado en distintos ensayos clínicos resultados favorables que la convierten en indicación de primera línea. El Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) randomizó 399 pacientes entre 60 y 80 años previamente no tratados con LDGCB, a recibir 8 ciclos de CHOP cada 21 días o 8 ciclos de CHOP cada 21 días asociado a Rituximab 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo (R-CHOP). Se obtuvo para R-CHOP versus CHOP remisión completa (RC) de 76% y 63% (p=0.005), y una SG a 2 años de 70% y 57% (RR para R-CHOP vs. CHOP: 0,64, p=0.007). (7) La actualización de resultados del trabajo del GELA a 7 años muestra: supervivencia libre de eventos 42% vs. 25% (p< 0.0001), supervivencia libre de progresión 52% vs. 29% (p< 0.0001), supervivencia libre de enfermedad 66% vs. 42% (p=0.0001), SG 53% vs. 36% (p=0.0004). (8) El Mabthera Internacional Trial (MINT) presentó sus resultados en el año 2004 y los actualizó en el 2006. Es un estudio randomizado, controlado, cooperativo internacional que incluyó 824 pacientes entre 18 y 60 años con LDGCB con IPI ajustado a la edad de 0/1 estadio II/IV o I con masa bulky. Se comparó R-CHOP 6 ciclos contra CHOP 6 ciclos. Luego de 3 años de observación la ventaja para la inmuno-poliquimioterapia fue en SG 93% contra 84% (p=0.0001) y en supervivencia libre de eventos 79% contra 59% (p=0.0001). (9,10) El estudio RICOVER-60 en pacientes entre 61 y 80 años con LDGCB estadios I-IV demuestra también la superioridad del R-CHOP y sugiere mejores resultados empleando ciclos cada 14 días. (11) Con estos 3 estudios quedó establecido que la combinación de CHOP y Rituximab ofrece una ventaja en SG y supervivencia libre de eventos para los pacientes con LDGCB independientemente de estadio y edad.

Rituximab en los LNH foliculares (LF).

El LF de acuerdo a la clasificación de la OMS de síndromes linfoproliferativos es una neoplasia de células B maduras. Tiene un curso indolente y de acuerdo al porcentaje de centroblastos por campo de alto poder tienen 3 variantes anatómo-patológicas. Los grados I (1-5 centroblastos) y II (6-15 centroblastos) están dentro del grupo de LNH indolentes. El grado III (> 15 centroblastos), se subdivide en IIIa (con centrocitos) y IIIb (sin centrocitos) y pertenece al grupo de LNH agresivos. En el estudio realizado en el Hospital Militar de nuestro país constituyó el 22,1% de los LNH, porcentaje similar al (12) referido en la literatura internacional. Se caracteriza por una IHQ CD19+, CD20+, CD5-, CD23-/-, bcl2++, CD10+ y por presentar desde el punto de vista citogenético una t (14; 18). El pronóstico se determina a través del Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares – FLIPI. Este índice pronóstico se basa en 5 factores considerados adversos: edad mayor a 60 años, hemoglobina menor a 12 g/dl, LDH elevada, estadio de Ann Arbor III/IV, y compromiso de 5 o más regiones ganglionares. De acuerdo al número de factores adversos presentes se cataloga de *bajo riesgo* (0-1 factor) con SG a 5 años de 91% y a 10 años de 71%, *riesgo intermedio* (2 factores) con SG a 5 años de 78% y a 10 años de 51% y *riesgo alto* (3 o más factores) con SG a 5 años de 53% y a 10 años de 36%. El FLIPI diseñado para pacientes tratados con PQT fue recientemente validado para pacientes que recibían inmuno-poliquimioterapia. (12,13) El tratamiento de los LF estadio III/IV avanzados debe realizarse con PQT asociada a Rituximab.

El primer estudio que demostró esto fue en pacientes con LF en recaída o resistencia que obtuvieron ventaja en remisión completa y SG con el agregado de Rituximab a un plan de PQT con Fludarabina, Ciclofosfamida y Mitoxantrona (FCM). (14) Luego de esto en forma sucesiva 4 estudios demostraron con distintas PQT el beneficio de asociar Rituximab a la primera línea de tratamiento de estos LNH. El Grupo de Estudio Alemán de Linfomas de Bajo Grado (GLSG) con Hiddemann W et al compararon CHOP (n= 272) 4-6 ciclos contra R-CHOP (n=284) 4-6 ciclos en primera línea en LF en estadio avanzado. El rango de respuesta fue de 90% para CHOP y 97% para R-CHOP (p=0.011). La media de tiempo al fracaso del tratamiento (TFT) fue de 31 meses para CHOP y aún no se logró para R-CHOP (p< 0.0001). (15)

Marcus R et al, demostraron la ventaja de R-CVP (n=159) comparado con CVP (n=162) en pacientes con LF avanzado; la tasa de respuesta fue de 80% contra 57% (p< 0.0001) y la media del TFT 27 meses contra 7 meses (p<0.0001). (16)

Herold et al, en otro estudio aleatorio y prospectivo, comparan MCP (mitoxantrona clorambucil prednisona) + R (n=105) contra MCP (n=96). La tasa de respuesta global fue 92% contra 75% (p< 0.001), el TFT no se ha alcanzado en el grupo que asoció Rituximab, fue de 19 meses en el otro grupo. (17) En un análisis del GELA, Salles G et al comparan CHVP + Interferón con (n=184) o sin (n=175 Rituximab en el tratamiento de primera línea de LF avanzados. Se obtiene una diferencia significativa de tasa de respuesta 94% contra 85% (p =0.001). La suma de remisión completa y remisión completa no confirmada es del 76%. No se alcanzó en ninguno de los 2 grupos el TFT. (18)

Rituximab + PQT en primera línea para linfoma folicular avanzado

Autor	PQT	Resp(%)	TFT(m)	ficha
Hiddemann	R-CHOP vs CHOP	96 vs 90 (0.001)	? vs 31 (<0.0001)	(15)
Marcus et al	R-CVP vs CVP	81 vs 57 (<0.0001)	27 vs 7 (<0.0001)	(16)
Herold et al	R-MCP vs MCP	92 vs 75 (<0.001)	? vs 19 (<0.0001)	(17)
Salles et al	R-CHV Inf vs CHV Inf	94 vs 85 (<0.0001)	? vs ?	(18)

TFT: tiempo a falla de tratamiento

Fig. 1.

El grupo Cochrane de hemopatías malignas realizó un meta-análisis de siete trabajos randomizados con 1943 pacientes con linfoma folicular, del manto o indolente. Pacientes tratados con Rituximabquimioterapia tuvieron mejor supervivencia global (riesgo relativo de mortalidad = 0.65; 95% CI =0.54 a 0.78) respuesta global (riesgo relativo de respuesta tumoral = 1.21; 95% CI = 1.16 a 1.27), y de control de enfermedad (riesgo de evento de enfermedad = 0.62; 95% CI = 0.37 – 0.98) (19). Quedó así establecida la necesidad de agregar Rituximab a la PQT de inducción de la remisión al debut y en la recaída de los LF, no está establecida cual es la mejor PQT a asociar con el anticuerpo monoclonal.

Se ha estudiado y comprobado en 4 estudios aleatorios y prospectivos el uso de Rituximab como mantenimiento luego de respuesta a primera o segunda línea de tratamiento. El Grupo Suizo de Investigación Clínica en

Cancer (SAKK) evaluó mantenimiento con Rituximab contra observación en pacientes con LF luego de inducción con Rituximab como monodroga. En pacientes tratados en primera línea se obtuvo una evolución libre de eventos del 36 meses en el grupo con mantenimiento contra 19 meses ($p=0.009$) en el grupo sin mantenimiento.⁽²⁰⁾

El Eastern Oncology Cooperative Group (ECOG) evaluó mantenimiento con Rituximab contra observación en LF luego de CVP. Se obtuvo una media de progresión libre de enfermedad de 4,2 años en el grupo con Rituximab contra 1,5 años en el grupo control en observación ($p=0.00003$). No se lograron diferencias de sobrevida global a 2 años.⁽²¹⁾

Van Oers M et al para el EORTC, el NCIC y otros grupos cooperativos analizaron en un estudio prospectivo y randomizado el uso de Rituximab como mantenimiento en pacientes luego de recidiva o resistencia. Se evaluó el uso de mantenimiento contra observación en pacientes con LF en recaída o resistencia tratados con quimioterapia o inmun-quimioterapia. La sobrevida global a 3 años fue 85% en el grupo que recibió mantenimiento contra 77% en el grupo de observación ($p = 0.0111$). La sobrevida libre de progresión fue de 51,5 meses en los pacientes en mantenimiento contra 14,9 meses en el grupo en observación ($p<0.0001$).⁽²²⁾

El German Low Grade Lymphoma Study Group comparó en pacientes con LF, y linfoma del manto en resistencia o recaída el uso de mantenimiento con rituximab contra observación. Los pacientes recibieron como inducción FCM +/-R y luego fueron randomizados en 2 grupos, un grupo recibió mantenimiento con Rituximab 375 mg/m² por 4 semanas los meses 3 y 9 un grupo solo se controló. La sobrevida global a 3 años es de 82% en el grupo con mantenimiento y 55% en el grupo bajo observación solamente ($p = 0.056$), la sobrevida libre de progresión no se alcanzó aun en el grupo con mantenimiento mientras que en los pacientes sin mantenimiento la misma fue de 17 meses ($p = 0.001$).⁽²³⁾

Quedó demostrada la mayor duración de la respuesta en los pacientes que recibieron Rituximab como mantenimiento en 3 situaciones a) en pacientes que no recibieron Rituximab en primera línea de tratamiento, b) en pacientes que solo recibieron rituximab como primera línea de tratamiento y c) en pacientes que recibieron quimioterapia con o sin Rituximab como inducción de recaída o resistencia. En este momento está en desarrollo el protocolo multicéntrico aleatorio e internacional PRIMA que busca establecer la necesidad de incorporar el Rituximab al mantenimiento de los pacientes con LF tratados en primera línea con PQT y Rituximab.

Rituximab en LNH del manto (LM)

El LM, es un linfoma de células B maduras de la clasificación de la OMS, fue por primera vez reconocido e incorporado en la Clasificación REAL de síndromes linfoproliferativos. Su incidencia en el estudio realizado en el Hospital Militar fue 7,6%, similar a la referida en estudios internacionales.⁽²⁾ Con una edad media de presentación de 63 años, el 70% de los pacientes debutan en un estadio IV de Ann Arbor, es un LNH con una curva de sobrevida que no logra plateau y que tiene una media de 3-4 años, la SG a 5 años es del 27%.^(24,25) Desde el punto de vista citogenético se caracteriza por presentar una traslocación recíproca t(11;14) que determina una sobre-expresión de la ciclina D1. La inmunohistoquímica muestra CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5+, CD43+, CD23-, CD10-, ciclina D1+ (bc11+). Los pobres resultados obtenidos en LM han

determinado que aun no haya una terapia de consenso, el CHOP y el Hyper-CVAD-MA son los planes más utilizados. Es discutido el beneficio de asociar Rituximab en primera línea. Hay 2 trabajos que compararon CHOP con o sin Rituximab en primera línea de inducción.

El trabajo de Lenz R. y colaboradores mostró remisión completa 34% contra 7% sin Rituximab ($p=.00024$) no hubo diferencia significativa en SG o en sobrevida libre de enfermedad.⁽²⁶⁾ Herold M. y colaboradores en el abstract ya mencionado al referirnos a LF, presentaron un estudio aleatorio y prospectivo en linfomas indolentes incluyendo LM, en este estudio demostraron una ventaja significativa con la asociación de Rituximab, esta ventaja era mayor en el grupo de pacientes con LF.⁽¹⁷⁾ En un estudio fase II presentado por el M.D. Anderson Cancer Center se obtuvo con la asociación de Hyper-CVAD-MA -Rituximab: 87% de respuesta completa, SG a 3 años de 84% y sobrevida libre de enfermedad de 64%.⁽²⁷⁾ Si se obtuvo ventaja en el trabajo ya referido de Forstpointer R. y colaboradores para la asociación de PQT-Rituximab en pacientes con LM en recaída o resistencia.⁽¹⁴⁾

Estudios fase II evaluaron la asociación de Rituximab con la PQT de inducción de la remisión seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), los resultados mejorarían la tasa de respuesta completa en estos pacientes y su sobrevida global.^(28,29)

OBJETIVOS

El objetivo primario es evaluar la utilización del programa de Rituximab elaborado por el FNR. Para esto se busca determinar el número de pacientes que accedieron a esta terapéutica, el porcentaje de pacientes que completó el número de series propuestas, evaluar las razones del no acceso, el retraso y la subutilización del Rituximab. Como objetivo secundario se busca analizar el pronóstico de la población con LDGCB y con LF que fue incorporada al programa del FNR comparándola con la población con las patologías mencionadas utilizadas para elaborar los índices pronósticos internacionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo, considerando las pacientes ingresados en el programa del FNR para el acceso al Rituximab. Desde el inicio del programa: 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2006 la comisión designada por el FNR se reunió semanalmente para la evaluación de las solicitudes de Rituximab presentadas a la institución. En este período de 24 meses se realizaron 206 solicitudes de tratamiento con Rituximab de las cuales se aprobaron 170.

Patologías incluidas en la financiación del Rituximab:

Basándose en trabajos clínicos fase III que mostraran resultados con significancia estadística se seleccionaron las patologías a ser incluidas en la financiación del Rituximab por el FNR. Las indicaciones iniciales se fueron ampliando de acuerdo a la evolución bibliográfica citada. Al diseñarse el protocolo de inclusión en noviembre del año 2004 se seleccionaron 2 patologías, el LDGCB en primera línea o en recaída/resistencia, y el LF en recaída, inicialmente la cobertura fue para 4 series de tratamiento hasta junio de 2005 en que se pasan a autorizar un tratamiento completo de 6 series; en noviembre de 2005 se incorporaron los LF en primera línea y en junio de 2006 los LM candidatos a

TAPH. La normativa de inclusión exigió desde el inicio que se cumplieran las siguientes condiciones: 1) diagnóstico por estudio anatómo-patológico confirmado por inmunohistoquímica de acuerdo a panel de anticuerpos publicado en el Consenso Nacional de Tratamiento de LNH de la Cátedra de Hematología⁽³⁰⁾ y a consulta realizada a la Sociedad de Anatomía Patológica del Uruguay; 2) estadificación completa y evaluación pronóstica de acuerdo a la patología; 3) evaluación clínica y paraclínica que demostrara la posibilidad del paciente de recibir dosis plenas de PQT; y 4) seguimiento clínico y paraclínico durante el tratamiento, al finalizar el mismo, semestral el primer año y luego anual hasta el 5º año de evolución.

En el presente estudio se analizan el total de solicitudes recibidas en el FNR en el período, y el resultado de la evaluación por parte del equipo técnico. Se realiza una descripción de características demográficas de la población y análisis específico sobre tipos de linfomas, estadificación, e índices pronósticos. La fuente fue la base de datos del Fondo Nacional de Recursos, el análisis de la información se realizó con el software SPSS versión 11.5.

RESULTADOS

Total de solicitudes: 206 pacientes. Analizadas las mismas:

- Autorizadas: 170 (82.5%).
 - o En 1er estudio en el FNR: 124 pacientes (72.9%)
 - o En 2º o más estudio luego de quedar inicialmente pendiente: 46 pacientes (27.1%)
 - o Las causas más frecuentes de quedar pendiente es anatomía patológica con IHQ incompleta (78%), falta de historia clínica escrita, información incompleta.
 - o Tiempo de espera de autorización desde el ingreso de la solicitud al FNR:

Tiempo de Espera en días	Percentiles					
	10	25	50	75	90	95
	,0000	1,0000	5,5000	18,2500	34,0000	64,0000

- No autorizadas: 36 (17.5%)
 - o Causas:
 - 17 casos (47.2%): Anatomía patológica y paraclínica incompleta
 - 18 casos (50%): No se ajustan a indicaciones establecidas en marco normativo.
 - Otros: 1 caso (2.8%)

I -Pacientes autorizados

Los resultados que se presentan a continuación son de toda la población de pacientes a quienes se les autorizó el tratamiento con Rituximab.

Características demográficas generales

1. Distribución por sexo:
 - Femenino: 77 pacientes (45.3%)
 - Masculino: 93 pacientes (54.7%)
2. Promedio de edad: 54 años (rango: 13 – 75 años)
3. Distribución según tipo de cobertura:
 - Ministerio de Salud Pública (MSP): 41 pacientes (24.1%)

4. Número de dosis por paciente:
 - 170 reciben 1 dosis; 158 reciben 2 dosis; 139 reciben 3 dosis; 114 reciben 4 dosis; 40 reciben 5 dosis; 31 reciben 6 dosis.
5. Procedencia por departamentos (Tabla I y Fig. 2).

Tabla I. Procedencia por departamentos.

DEPARTAMENTO	Frecuencia	Porcentaje
CANELONES	20	11,8
CERRO LARGO	1	,6
COLONIA	12	7,1
FLORES	2	1,2
LAVALLEJA	5	2,9
MALDONADO	2	1,2
MONTEVIDEO	101	59,4
PAYSANDU	5	2,9
RIVERA	2	1,2
ROCHA	2	1,2
SALTO	4	2,4
SAN JOSE	6	3,5
SORIANO	3	1,8
TACUAREMBO	4	2,4
TREINTA Y TRES	1	,6
Total	170	100,0

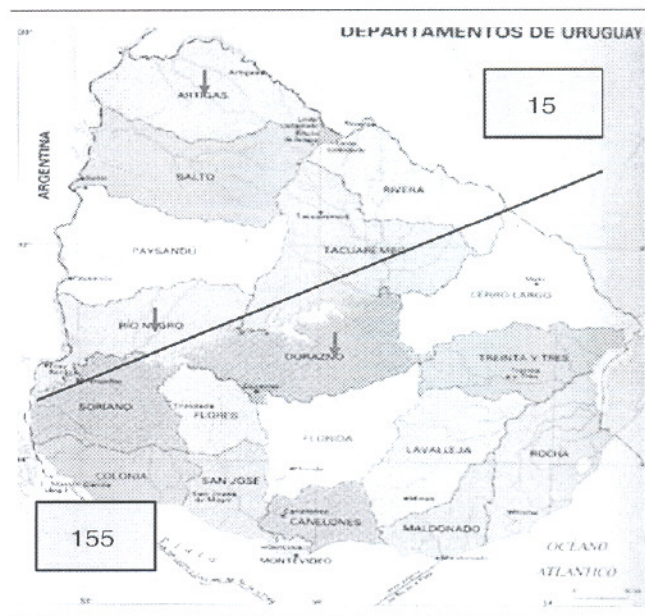


Fig. 2.

II -Resultado según tipo de Linfoma:

Descripción de patologías (Tabla II):

Tabla II. Descripción de patologías.

	Frecuencia	Porcentaje
Linfoma del Manto	2	1,2
Linfoma difuso a grandes células B	104	61,2
Linfoma folicular Grado I y II	44	25,9
Linfoma folicular Grado III	20	11,8

Se presentan a continuación los resultados del análisis descriptivo de la población, según el tipo de linfoma; se agrupan para en análisis en 2 categorías:

- Linfomas Indolentes: Folicular Grado I y II
- Linfomas Agresivos: Folicular Grado III y Linfoma Difuso a grandes Células B.
- En el análisis no se consideran los 2 casos de Linfoma del Manto por su baja frecuencia en esta serie.

A) Linfomas Indolentes (Folicular Grado I y II)

1. Distribución por sexo: Femenino 54.5%; Masculino 45.5%.
2. Edad promedio: 57.5 años (Rango 40 a 71 años)
3. Estadificación de Ann Arbor. (Tabla III).
4. Riesgo según score de FLIPI. (Tabla IV).

Tabla III. Estratificación de Ann Arbor.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
I A	1	2,3
I B	1	2,3
II A	2	4,5
II B	1	2,3
III A	9	20,5
III B	4	9,1
IV A	16	36,4
IV B	10	22,7

Tabla IV. Riesgo según score de FLIPI.

	Frecuencia	Porcentaje
BUENO	9	20,5
INTERMEDIO	11	25,0
ALTO	23	52,3
Sin Dato	1	2,3

B) Linfomas Agresivos (Folicular Grado III y Difuso a grandes Células B)

1. Distribución por sexo: Femenino 42.7%; Masculino 57.3%.
2. Edad promedio: 53 años (Rango 13 a 75 años)
3. Estadificación de Riesgo:
 - Estadios Ann Arbor. (Tabla V).
 - Según score de IPI. (Tabla VI).
 - Con enfermedad Bulky 45 pacientes: 36.3%

Tabla V. Estadios Ann Arbor.

	Frecuencia	Porcentaje
I A	4	3,2
I B	4	3,2
II A	28	22,6
II B	7	5,6
III A	15	12,1
III B	12	9,7
IV A	26	21,0
IV B	27	21,8
Sin Dato	1	,8

Tabla VI. Según score de IPI.

	Frecuencia	Porcentaje
INTERMEDIO	44	35,5
INTERMEDIO ALTO	39	31,5
ALTO	29	23,4
Sin Dato	9	9,7
	3	2,4

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC) refiere una tasa ajustada de incidencia de LNH en el Uruguay en el periodo 2002/2005 de 9,1/100.000 habitantes de sexo masculino y de 6,3/100.000 habitantes de sexo femenino, esto determinaría unos 380-400 casos nuevos de LNH por año. El FNR brinda cobertura a 3.000.000 de personas aproximadamente, 1.550.000 aportantes del sector privado (IAMC, DISSE, seguros etc.) y 1.450.000 aproximadamente del sector público (MSP), por lo que se podía estimar que en la población cubierta por el FNR unos 370 LNH/año. No hay un estudio de la CHLCC sobre la incidencia de los distintos tipos de linfoma. El estudio de Gualco y colaboradores sobre 104 pacientes en el Hospital Militar encontró una incidencia de LF, LDGCB y LM similar a la referida en los estudios internacionales. Según este estudio los LF y LDGCB constituyen aproximadamente el 56% de los LNH. Se puede estimar de acuerdo a estos datos que debería haber unos 190 -200 casos nuevos por año de LF y LDGCB, no se considera al LM que fue incorporado como patología cubierta por el FNR en el último semestre de este análisis.

En el periodo considerado de 24 meses se presentan ante el FNR 206 solicitudes de tratamiento con Rituximab en LDGCB (104), LF (64) y LM.⁽²⁾ No se financió el uso de Rituximab en 36 pacientes, 17 (47,2%) por presentar un informe anátomo-patológico o paraclínica incompleta según lo establecido por el protocolo diseñado en el FNR, y 18 casos (50%) por presentar una patología no contemplada entre las financiadas por el FNR. Los informes incompletos de anatomía patológica fueron devueltos al médico solicitante para ser ampliados ya que no permitían confirmar fehacientemente la patología del paciente.

Se autorizaron 170 (82,5%) tratamientos sobre las cuales realizaremos la discusión. De los 170 aprobados, 124 (72,9%) pacientes fueron autorizados en la primer solicitud y 46 (27,1%) fueron autorizados en una segunda solicitud o siguiente. La causa más frecuente de no aceptación en primer solicitud fue la anatomía patológica incompleta con IHQ insuficiente según lo pautado por el FNR (78%). La comisión se reunió semanalmente con lo que se logró un tiempo de espera para la autorización con una mediana de 5,5 días con un promedio de 12,5 días. Los 124 pacientes que no presentaron objeciones fueron todos autorizados en la primera semana de solicitud.

De acuerdo a los datos estadístico aportados debería estimarse unos 190-200 casos nuevos de LNH (LF-LDGCB-LM) a ser incorporados anualmente al FNR, en 2 años se incorporaron 170 casos. El bajo número de pacientes incorporados lleva a plantear una sub-utilización de este recurso terapéutico.

Analizando las características demográficas de la población se destaca un promedio de edad de 54 años (13-75), con 77 (45,3%) pacientes de sexo femenino y 93 (54,7%) pacientes de sexo masculino.

En cuanto al tipo de cobertura asistencial provenían: 41 pacientes (24,1%) del MSP y 129 pacientes (75,9%) de las IAMC y seguros médicos.

Esta distribución asimétrica del origen de los pacientes no respeta la distribución de la cobertura asistencial de la población incorporada al FNR. Esta institución brinda cobertura a 3.000.000 de personas aproximadamente, 1.550.000 aportantes del sector privado (IAMC, DISSE, seguros etc.) y 1.450.000 aproximadamente del sector público (MSP). Se desconoce el motivo por el cual los pacientes del MSP se benefician menos del uso de este fármaco de alto costo.

También es asimétrica la distribución por departamentos, llama la atención que dividiendo al país en 2 por el Río Negro se autorizaron 15 (8,8%) tratamientos al norte del Río Negro (17,4% de la población según censo del año 2004 del Instituto Nacional de Estadística y Censo) y 155 (91,2%) al sur del mismo (82,6% de la población). Montevideo con el 40,91% de la población tuvo el 54,9% de los tratamientos. Hay 3 departamentos, Río Negro, Durazno y Artigas que comprenden el 5,9% de la población que no tuvieron tratamientos con Rituximab en 2 años, se desconoce la causa para esta distribución asimétrica según la cobertura asistencial y según el departamento, se plantea derivación de enfermos a centros de referencia, dificultad en acceso a hematólogo u oncólogo, y estudio incompleto de los pacientes que lleva a la imposibilidad de ser presentados al programa del FNR, también puede plantearse que la población que se asiste en el MSP sea de menor edad que la asistida a través de DISSE, y al tener los LNH una incidencia baja en la niñez y adolescencia este factor cambie la incidencia de esta patología en estas 2 poblaciones. La derivación de enfermos a Montevideo y a otras ciudades de referencia puede en parte justificar la distribución asimétrica geográfica de las autorizaciones, pero desnuda un centralismo asistencial no justificado para un tratamiento que no requiere alta tecnología y que debería ser ambulatorio o con internación de 24 horas.

De los 170 pacientes autorizados, 31 (18,2%) reciben las 6 dosis, y 114 (67%) reciben el mínimo de 4 dosis de Rituximab. 56 pacientes (33%) reciben menos de 4 dosis de Rituximab. La mayoría de los pacientes no reciben las 4-6 dosis propuestas por un inicio tardío del tratamiento vinculado a un retraso en obtener los datos confirmatorios de la patología, esto llevó a que un número importante de pacientes asociaron el Rituximab luego de la 3 dosis de PQT. La demora en el resultado de la anatomía patológica con IHQ confirmatoria del diagnóstico es la principal causa de demora en presentar la solicitud en el FNR.

La cobertura inicial por parte del FNR incluía 4 series de Rituximab, pero el número de tratamientos autorizados en ese período fue a 41 pacientes (24,1%), 129 pacientes (75,9%) fueron autorizados ya con posibilidades de recibir hasta 6 series de tratamiento; estas cifras muestran claramente que esta no es la causa más relevante que determina que solamente el 18,2% reciban un tratamiento de PQT completo asociado a Rituximab.

Este elemento, bajo número de pacientes que reciben tratamiento completo, probablemente comprometerá los resultados finales y difícilmente se logran los porcentajes

de remisión completa referidos en la bibliografía internacional antes mencionada.

Del análisis por tipo de LNH queremos destacar algunos hechos. Se autorizaron 124 LNH agresivos, en este grupo se incluyeron los LDGCB (104 pacientes – 61,8%) y los LF grado histológico III (20 pacientes

– 11,2%). La edad promedio de estos pacientes con LNH agresivo fue 53 años (rango: 13-75) con 71 (57,3%) pacientes de sexo masculino y 53 (42,7%) pacientes de sexo femenino. El 64,6% de los pacientes presentaba un estadio avanzado de Ann Arbor III/IV. 44 (35,5%) presentaron IPI de bajo riesgo, 39 (31,5%) presentaron IPI de riesgo intermedio-bajo, 29 (23,4%) presentaron IPI de riesgo intermedio-alto, y 9 (9,7%) IPI de riesgo alto, no hay datos de 3 pacientes de este grupo. El IPI encontrado en la población por nosotros analizada es algo más bajo que el encontrado en la población que analizó el Internacional Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project cuando diseñó este score pronóstico. En este trabajo la distribución fue la siguiente: IPI bajo 29%, IPI intermedio-bajo 29%, IPI intermedio-alto 23% e IPI alto 19%.⁽⁹⁾ Se aprobaron 44 linfomas foliculares con grado histológico I/II. La edad promedio fue 57,5 años (rango 40-71 años), 24 (54,5%) pacientes de sexo femenino y 20 (45,5%) de sexo masculino. 9 (20,5%) se presentaron con un FLIPI de bajo riesgo, 11 (25%) con un FLIPI de riesgo intermedio, y 23 (52,3%) con un FLIPI de alto riesgo. La población analizada presentó un FLIPI mayor que la población analizada para el diseño de este índice pronóstico. En el estudio mencionado 36% presentaron FLIPI de riesgo bajo, 37% de riesgo intermedio y 27% de riesgo alto.⁽¹²⁾ Esto es debido a que la población presentada al FNR está constituida solamente por pacientes con LF candidatos a tratamiento lo que implica enfermedad avanzada y/o sintomática.

CONCLUSIONES

Evaluados los resultados encontrados se puede llegar a algunas conclusiones que tienen como objetivo mejorar el acceso y utilización de un fármaco de alto costo que ha demostrado beneficios estadísticos significativos en el tratamiento de los LNH.

Evaludo el número de solicitudes aprobadas en el programa de rituximab se puede concluir que el número de pacientes que recibieron Rituximab fue inferior al prevista estadísticamente. Se aprobaron en 24 meses 104 tratamientos para pacientes con diagnóstico de LDGCB, estadísticamente se podía esperar aproximadamente unos 235 casos en 24 meses. En el caso de los LF es más difícil sacar conclusiones ya que la decisión de iniciar una terapéutica está basada en la evaluación del estadio y pronóstico de la patología y en el estado general del paciente, su edad y comorbilidades. Esto determina que hay un porcentaje de pacientes en los que se puede optar por la abstención terapéutica o por una terapéutica que no incluye inmuno-quimioterapia. En este período de 24 meses se aprobaron 64 tratamientos para pacientes con LF, lo esperado estadísticamente era el diagnóstico de aproximadamente 150 casos de LF dentro de la población que accede al FNR.

Analizadas la 206 solicitudes se determina una no aceptación de 36 (17,4%) casos. En 17 (47,2%) casos la causa de no inclusión en el programa de Rituximab fue una paraclínica o anatomía patológica incompleta, las otras 18 (52,8%) solicitudes denegadas se vincularon a patologías

no incluidas en el programa. A su vez 46 tratamientos fueron autorizados en una segunda o posterior instancia, de estos el 78% se debió a una IHQ insuficiente de acuerdo a lo pautado por el FNR. Se puede concluir que el estudio anatómo-patológico con IHQ fue una causa frecuente de rechazo o atraso en la aprobación de la solicitud.

Los 170 pacientes autorizados tienen una distribución geográfica y de cobertura que no representa la distribución de la población, se debe investigar la causa que motiva esto para que toda la población se beneficie por igual de este tratamiento de alto costo.

La demora en el resultado de los estudios paraclínicos y fundamentalmente del resultado de la confirmación diagnóstica con el estudio de anatomía patológica con IHQ son la causa principal de retraso en el inicio del tratamiento con inmuno-quimioterapia, esto lleva además a una subutilización del Rituximab, solo 31 pacientes (18,2%) recibe 6 series completas de tratamiento. Esto seguramente afecta el beneficio de agregar Rituximab a la terapéutica con PQT.

Del análisis de la población con LNH agresivo se destaca que la misma presenta un IPI algo más bajo que la población analizada para el diseño del índice de riesgo mencionado. Esto puede deberse a que aquellos pacientes que por estados co-mórbidos no son candidatos a este tratamiento con inmuno-quimioterapia no son incluidos en este programa. El análisis de la población con LF grados I/II presentó un FLIPI mayor que el de la población analizada para el diseño de este índice pronóstico, la causa de esto es seguramente que en los pacientes con estadios precoces o asintomáticos se puede adoptar una conducta terapéutica expectante o pueden ser tratados solo con radioterapia.

Finalmente queremos señalar que la incorporación del tratamiento con Rituximab a la cobertura del FNR, significó para el país un salto cualitativo ya no por poner esta herramienta terapéutica al alcance de toda la población; sino porque el estudio centralizado, basados en pautas pre-establecidas y conocidas por las comunidad hematológica; ha mejorado y uniformizado el estudio y tratamiento de los pacientes con LNH; no obstante las consideraciones expresadas en la discusión y conclusiones, nos muestran que aún es mucho el camino por recorrer en pos de la excelencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997 Sep 15;90(6):2188-95.
2. Gualco G, Ardao G, Costa V, Martínez L. Reclassificación de linfomas. *Arch Med Int* 2005; 27(1): 12-21.
3. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *N Eng J Med* 1993;329: 987-94.
4. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, et al.; Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Eng J Med*. 2002; 346: 1937-1947.
5. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. DoMACe-CytoBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 2:91-5.
6. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, et al. 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
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
8. Coiffier B, Feugier P, Mounier N, Franchi-Rezgui P, Van Den Neste E, et al. Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8009.
9. Pfreundschuh M, Trümper L, Gill D, Osterborg A, Pettengell R, et al. First Analysis of the Completed MabThera International (Mint) Trial in Young Patients with Low-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Addition of Rituximab to a CHOP-Like Regimen Significantly Improves Outcome of All Patients with the Identification of a Very Favorable Subgroup with IPI=0 and No Bulky Disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2004; 104: 157.
10. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, et al. MabThera International Trial 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 May;7(5):379-91.
11. Pfreundschuh M, Kloess M, Schmits R, Zeynalova S, Lengfelder E, 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 RICOVER60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. (DSHNHL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2005; 106: 13.
12. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104:1258-1265.
13. Federico M, Bellei M, Pro B, López Guillermo A, Marcheselli L, et al., on behalf of the F2-study; Oncologia II, Modena Italy; UT MD Anderson Cancer Ctr, Houston Tx; Hospital clinic, Barcelona, Spain; Ist Internal Department, Prague, Czech Republic; Institut Bergonié, Bordeaux, France; Unità Operativa di Emolinfopatia, Bologna Italy; Clinique Victor Hugo, Le Mans, France. Revalidation of the FLIPI in patients with follicular lymphoma (FL) registered in the F2 study and treated upfront with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 25, N 18S June 20, 2007. Oral Presentation. Abstract 8008.
14. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, et al. German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and

- refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71
15. Hiddemann W, Forstpointner R, Kneba M, Schmitz N, Schmitz R, et al. The addition of rituximab to combination chemotherapy with CHOP has a long lasting impact on subsequent treatment in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma: Results of two prospective randomized studies of The German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Session type: Oral. *Blood* 2004. 104: 50a (abstract 161).
 16. Marcus J, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
 17. Herold M, Pasold R, Srock S, Nesper S, Niederwieser D, Neubauer A, 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). *Blood* (2004) 104. [11 (Supp 1)]:169 (abstract 584).
 18. Salles G, Foussard C, Nicolas M. Rituximab added to alpha INF + CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000. Randomized Trial in 359 patients. *Blood* 2004; 104: 160a (abstract).
 19. Schulz H, F. Bohlius J, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, 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):706-714.
 20. Ghielmini M, Schmitz SE, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event free survival and response duration compared with standard weekly X 4 schedule. *Blood* 2004; 103:4416-23.
 21. Hochster H, Weller E, Ryan T, Habermann M, Gascoyne R, Frankel S, Horning S. Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer and Leukemia Group B. Results of E1496: A phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in indolent lymphoma (NHL). *J of Clin Oncol*. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 6502.
 22. van Oers M, Klasa R, Marcus R, Wolf M, Kimby E, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood*, 15 November 2006, Vol. 108, No. 10, pp. 3295-3301.
 23. Dreyling M, Forstpointner R, M, Boeck H, Repp R, Hannes W, Pott C, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* (2006) 24(Suppl):7502.
 24. Harris NL; Jaffe ES; Stein H; Banks PM; Chan JK; et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *SO Blood* 1994 Sep 1;84(5):1361-92.
 25. Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study En: *The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. *Blood* 89 (11): 3909-18, 1997.
 26. Lenz G; Dreyling M; Hoster E; Wormann B; Duhrsen U; et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005 Mar 20;23(9):1984-92.
 27. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, 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 Oct 1;23(28):7013-23.
 28. Dreger P, Rieger M, Seyfarth B, Hensel M, Kneba M, et al. Rituximab-augmented myeloablation for first-line autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: effects on molecular response and clinical outcome. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):42-9
 29. Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, Delwail V, Espinouse D, et al. Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2005 Oct 1;104(7):1434-41.
 30. Consenso Nacional de LNH: linfomas foliculares, linfomas difusos a grandes células, linfomas del manto, linfomas extranodales. En: Martha Nese. Pautas de diagnóstico y tratamiento en hematología. 25 aniversario Cátedra de Hematología. Consensos Nacionales. 2005; 25-36.