

미만성 거대 B 세포 림프종에서 R-CHOP의 임상적 유효성

전남대학교 의과대학 내과학교실¹, 조혈계질환 유전체연구센터², 경북대학교 의과대학 내과학교실³,
경상대학교 의과대학 내과학교실⁴, 계명대학교 의과대학 내과학교실⁵, 아주대학교 의과대학 내과학교실⁶

양덕환¹ · 이제중^{1, 2} · 김여경¹ · 변정래¹ · 조상희¹ · 정익주¹ · 김형준^{1, 2}
김종광³ · 김동환³ · 손상균³ · 이원섭⁴ · 도영록⁵ · 송홍석⁵ · 박준성⁶ · 김호철⁶

The Clinical Efficacy of R-CHOP Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma

Deok-Hwan Yang, M.D.¹, Je-Jung Lee, M.D.^{1, 2}, Yeo-Kyeoung Kim, M.D.¹
Jeong-Rae Byun, M.D.¹, Sang-Hee Cho, M.D.¹, Ik-Joo Chung, M.D.¹
Hyeoung-Joon Kim, M.D.^{1, 2}, Jong-Gwang Kim, M.D.³, Dong-Hwan Kim, M.D.³
Sang-Kyun Sohn, M.D.³, Won-Sup Lee, M.D.⁴, Young-Rok Do, M.D.⁵
Hong-Suk Song, M.D.⁵, Joon-Seong Park, M.D.⁶ and Hugh-Chul Kim, M.D.⁶

*Department of Hematology-Oncology¹, Chonnam National University Medical School, Gwangju
Genome Research Center for Hematopoietic Diseases²,
Chonnam National Hwasun Hospital, Hwasun, Jeonnam*

*Department of Hematology-Oncology³, Kyungpook National University Hospital, Daegu
Department of Hematology/Oncology⁴, Gyeongsang National University Hospital, Jinju
Department of Hematology-Oncology⁵, Keimyung University School of Medicine, Daegu
Department of Hematology/Oncology⁶, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Background : In combination with standard-dose CHOP (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and prednisolone), the addition of rituximab produces a better clinical response in the treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) than CHOP alone.

Methods : Thirty-four patients with previously untreated diffuse large B-cell NHL received at least three or four cycles of rituximab 375 mg/m² or 500 mg per dose on day 1 of each cycle in combination with CHOP chemotherapy.

Results : The median age of patients were 61.5 years (range, 28-83 years). After the end of therapy, twenty-five patients (73.5%) experienced a complete response, four patients (11.8%) had a partial response, and two patients (5.9%) were classified as having progressive disease. The median follow-up duration was 9.4 months (range, 0.2-19.5 months) and 1-year overall survival and progression free survival was 84.8±8.7% and 80.3±9.4%, respectively. Two patients (5.9%) experienced fever, myalgia, and skin eruption due to rituximab. Neutropenia of grade 3 or 4 occurred in thirty-one patients (91.2%).

Conclusion : The benefits of rituximab in combination with CHOP chemotherapy include high response rates and good tolerance. However, further prospective, randomized studies are needed to draw definitive conclusions. (*Korean J Hematol* 2004;39:59~65)

Key Words : CHOP, Rituximab, B-cell lymphoma

접수 : 2004년 6월 14일, 수정 : 2004년 6월 20일

승인 : 2004년 6월 21일

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(01-PJ10-PG6-01GN16-0005).

교신저자 : 이제중, 전남 화순군 화순읍 일심리 160번지

화순전남대학교병원 혈액종양클리닉

Tel : 061)379-7638, Fax : 061)379-7627

Email : drjejung@chonnam.ac.kr

Correspondence to : Je-Jung Lee, M.D

Genome Research Center for Hematopoietic Diseases,
Chonnam National Hwasun Hospital, Hwasun, Jeonnam

160 Ilsimri Hwasun-eup Hwasun-gun Jeonnam 519-809, Korea

Tel : +82-61-379-7638, Fax : +82-61-379-7627

E-mail : drjejung@chonnam.ac.kr

서 론

공격형 B 세포 림프종의 일차 치료로 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone을 이용한 CHOP 항암요법이 가장 널리 이용되고 있으며, 기존에 보고된 CHOP 요법의 성적은 전체반응률 80~90%, 완전반응률 45~55%, 5년 전체생존율 30~40%이다.¹⁾ 보다 높은 치료 성적을 얻기 위해서 다양한 항암제를 병용하고 또한 용량도 증량을 시켜봤지만 기존의 CHOP 항암요법에 비하여 유의하게 치료 성적을 향상시키지 못했다.^{2~4)} 또한 고위험군이나 고령의 림프종 환자에서 CHOP 요법을 시행하였을 때 전체 치료 성적은 저하되고 치료 독성에 의한 치료관련 사망률은 더욱 증가하였다.⁵⁾ 근래에 진행성 림프종의 치료 성적을 향상시키기 위하여 여러 새로운 시도가 진행되고 있다.

Rituximab은 마우스의 variable portion과 인간의 constant portion의 복합 키메라 형태를 이루는 anti-CD20 단클론성 항체로서, 그 작용 기전으로는 CD20 양성 세포에 항체-매개성 세포독성과 보체-매개성 세포독성으로 암세포를 살상하며, 이외에도 세포 아포토시스를 유도하는 기능을 가지고 있다.^{6,7)} 초기 연구에서 재발성 여포성 림프종에 rituximab을 단독 투여하여 향상된 치료 효과가 보고된 이후로 점차 치료 범위가 확대되어서, 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 등과 같은 공격형 B 세포 림프종까지 확대되어 이용되고 있다.^{8~11)} 근래에 보고된 GELA 그룹의 연구에 따르면 고령의 미만성 거대 B-세포 림프종 환자에서 기존의 CHOP 요법에 rituximab을 병용(R-CHOP)하였을 때 CHOP 단독요법에 비하여 유의하게 높은 반응률과 생존율이 보고되어서, 고령의 미만성 거대 B-세포 림프종 환자에서 R-CHOP 병용요법이 일차치료의 표준요법으로 받아들여지고 있으며,¹²⁾ 특히 종양세포에서 bcl-2 양성을 보이는 미만성 거대 B-세포 림프종 환자에서 R-CHOP 요법이 유의하게 치료 효과가 높다.¹³⁾

저자들은 CD20 양성, 미만성 거대 B 세포 림프종으로 진단되어서 R-CHOP 병용요법이 시행되었던 환자를 대상으로 R-CHOP에 대한 치료 반응률, 치료 독성 및 치료관련 요인 등에 대하여 후향적인 조사를 시행하여 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

2002년 9월부터 2004년 3월까지 5개 대학병원(전남대, 경북대, 경상대, 계명대, 아주대)에서 CD20 양성, 미만성 거대 B 세포 림프종으로 진단되어 R-CHOP 항암요법이 시행되었던 34례를 대상으로 치료 효과를 후향적 조사를 통해 분석하였다. 병기의 결정은 Ann Arbor 분류에 의거하였다. 또한, 신체활동도의 상태는 ECOG 분류에 의해 결정하였다.

2. R-CHOP 병용 요법

기존의 CHOP 항암요법(cyclophosphamide 750mg/m² IV D1, doxorubicin 50mg/m² IV D1, vincristine 1.4 mg/m² (up to 2.0mg) IV D1, prednisolone 100mg P.O (제1일~제5일))에 rituximab 375mg/m² 또는 500mg을 CHOP 항암요법 첫째 날 정맥주사하였다. 각 주기마다 3주 및 4주의 간격을 유지하였고, 각 주기마다 치료 후 항암제 독성 및 부작용 등을 평가하여 다음 치료용량 및 시기를 조절하였다. 국한적인 병기인 경우 3~4주기의 R-CHOP 병용 요법 후 침습부위의 방사선 조사를 시행하거나 8주기의 R-CHOP 병용 요법을 계획하였으며, 진행성 병기인 경우 8주기의 R-CHOP 병용 요법을 계획하였다. Rituximab의 투여 전 전처치 목적으로 acetaminophen 600mg을 경구로 투여하였으며, 부작용이 발생하였을 때는 주입속도를 감소시키거나 일시적으로 중단하고 증상(피부 발진, 고열, 오한, 근육통 등)을 대증치료로 조절한 후 용량을 점차 증가시키는 방법으로 재주입하였다.

3. 치료 반응의 평가 및 통계 분석

치료 반응의 평가는 방사선 요법을 포함한 치료 종료시점에 평가하였다. 치료 반응의 평가는 WHO 분류에 근거하여 완전관해, 부분관해, 불변 및 진행으로 분류하였으며,¹⁴⁾ 림프종 침윤이 국소적인 경우 항암제 치료 후 방사선 치료를 동반하여 시행하였다. 치료에 대한 독성의 평가는 병록지에 기술된 자료와 시행된 검사소견을 바탕으로 하여, WHO 독성 기준에 따라 다음 항암요법 투여 직전에 평가하였으며, 독성 평가를 위한 혈액검사는 항암요법 7~10일 후부터 수차례에 걸쳐 시행하였다.

전체 생존기간(overall survival, OS)은 치료 시작일로부터 사망일 또는 마지막 추적 관찰일까지로 정의하였으며, 무진행생존율(progression free survival, PFS)은 치료 시작일로부터 질환이 진행된 시점 또는 림프종으로 사망한

시점까지로 정의하였다.¹⁴⁾ 통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 시행하였다. 치료에 대한 반응률의 분석에서 비연속변수의 비교는

Fisher's exact 검사로 검증하였고, 연속변수는 t 검사로 검증하였으며, 전체 생존기간과 무진행생존율은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. P값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Patients demographics

Characteristics	N of patients	%
Age, median (range) in year	61.5 (28~83)	
Age >60 years	19	55.9
Sex, male/female	15/19	44.1/55.9
ECOG performance status		
0	5	14.7
1	25	73.5
2	4	11.8
Ann Arbor Stage		
I/II	18	52.9
III/IV	16	47.1
IPI		
0-1 (low)	15	44.1
2 (low-intermediate)	5	14.7
3 (high-intermediate)	11	32.4
4 (high)	3	8.8
LDH		
≤Normal	13	38.2
>Normal	21	61.8
B-symptom		
Yes	7	20.6
No	27	79.4

Abbreviation : IPI, international prognostic index

결 과

1. 대상 환자의 특성 (Table 1)

대상 환자의 중앙 연령은 61.5세 (범위, 28-83세)였고, 남녀비는 1:1.3이었으며, 60세 이상의 환자가 19례 (55.9%)로 고령층 환자의 빈도가 약간 많았다. 조직학적으로 모든 환자가 미만성 거대 B 세포 림프종이었고, International Prognostic Index (IPI) 점수가 2점 이상인 환자는 19례 (55.9%)였다. 진행된 병기 (III/IV)를 가진 환자는 16례 (47.1%)였으며, 정상보다 높은 LDH를 가진 환자는 21례 (61.8%)로 나타났다. 또한, 진단당시 B-증상을 가진 환자는 7례 (20.6%)였으며, 항암제 사용 전 신체활동도는 모두 양호한 상태였다.

2. 치료에 대한 반응 및 예후

치료에 대한 반응의 평가는 치료가 종료된 시점에서 최종적으로 치료에 대한 반응을 평가하였다 (Table 2). 대상 환자 중 항암제 1주기 치료 후 사망하였던 3례 (8.8%)를 포함한 총 34례의 환자에서 중앙값 5.5회 (범위 : 1~8회)

Table 2. Response to therapy after R-CHOP

characteristic	N (%)	CR (%)	PR (%)	PD (%)	NM (%)	P
Total	34	25 (73.5)	4 (11.8)	2 (5.9)	3 (8.8)	
Age						
≤60	15 (44.1)	11 (73.3)	3 (20.2)	1 (6.7)	0	.268
>60	19 (55.9)	14 (73.7)	1 (5.3)	1 (5.3)	3 (15.8)	
Stage						
I/II	18 (52.9)	15 (83.3)	3 (16.7)	0	0	.075
III/IV	16 (47.1)	10 (62.5)	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (18.8)	
IPI						
0~1	15 (44.1)	13 (86.7)	2 (13.3)	0	0	.201
≥2	19 (55.9)	12 (63.2)	2 (10.5)	2 (10.5)	3 (15.8)	
B symptom						
Yes	7 (20.6)	7 (100)	0	0	0	.366
No	27 (79.4)	18 (66.7)	4 (14.8)	2 (7.4)	3 (11.1)	
PS score						
0	5 (14.7)	5 (100)	0	0	0	.624
1	25 (73.5)	17 (68.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	
2	4 (11.8)	3 (75.0)	0	0	1 (25.0)	
LDH						
≤Normal	13 (38.2)	12 (92.3)	1 (7.7)	0	0	.221
>Normal	21 (55.3)	13 (61.9)	3 (14.3)	2 (9.5)	3 (14.3)	

Abbreviations : CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; NM, non measurable; PS, performance status

의 R-CHOP 항암요법이 시행되었으며, 국한된 병기를 가진 8례 (23.5%)의 환자에서 항암요법 후 침습부위의 방사선치료를 시행하였다. 치료 종료시 평가한 치료 반응은 완전반응 25례 (73.5%), 부분반응 4례 (11.8%), 진행성질환 2례 (5.9%)로 R-CHOP에 대한 최종적인 전체반응률은 85.3%이었다. 치료 도중 3례의 환자가 치료 1주기 후 중증 감염으로 인해 사망하였으며, 진행성질환을 보였던 2례의 환자 중 1례에서는 치료도중 폐렴으로 인해 치료가 일시적으로 중단된 환자였으며, 또 다른 1례의 환자는 치료 초기 부분반응을 보였다가 진행한 환자였다.

치료에 대한 반응률에 영향을 미치는 임상적 및 생물학적 인자를 분석하여 보았을 때, 통계적으로 유의한 인자는 없었지만, 진단 당시 진행성 병기일수록 불량한 반응률을 보이는 추세를 보였다 ($P=0.075$). 그러나, 이는 대상 환자의 수가 적어서 명확한 결론을 내리기는 어려울 것으로 생각된다 (Table 2).

중앙기간 9.4개월 (범위, 0.2~19.5개월)을 추적하였을 때, 대상 환자의 1년 전체생존율 및 무진행생존율은 각각 $84.8 \pm 8.7\%$ 와 $80.3 \pm 9.4\%$ 이었다 (Fig. 1, 2).

3. 치료 독성

치료 독성의 평가는 모든 환자에서 시행되었으며, 이중 2례 (5.9%)에서 첫번째 rituximab 투여시 오한, 근육통, 피부 발진 등의 증상을 보였으나 대증치료로 호전되어서 재투여가 가능하였다. 또한, R-CHOP 요법으로 인한 3/4 등급의 혈액학적 독성은 호중구감소증이 31례 (91.2%),

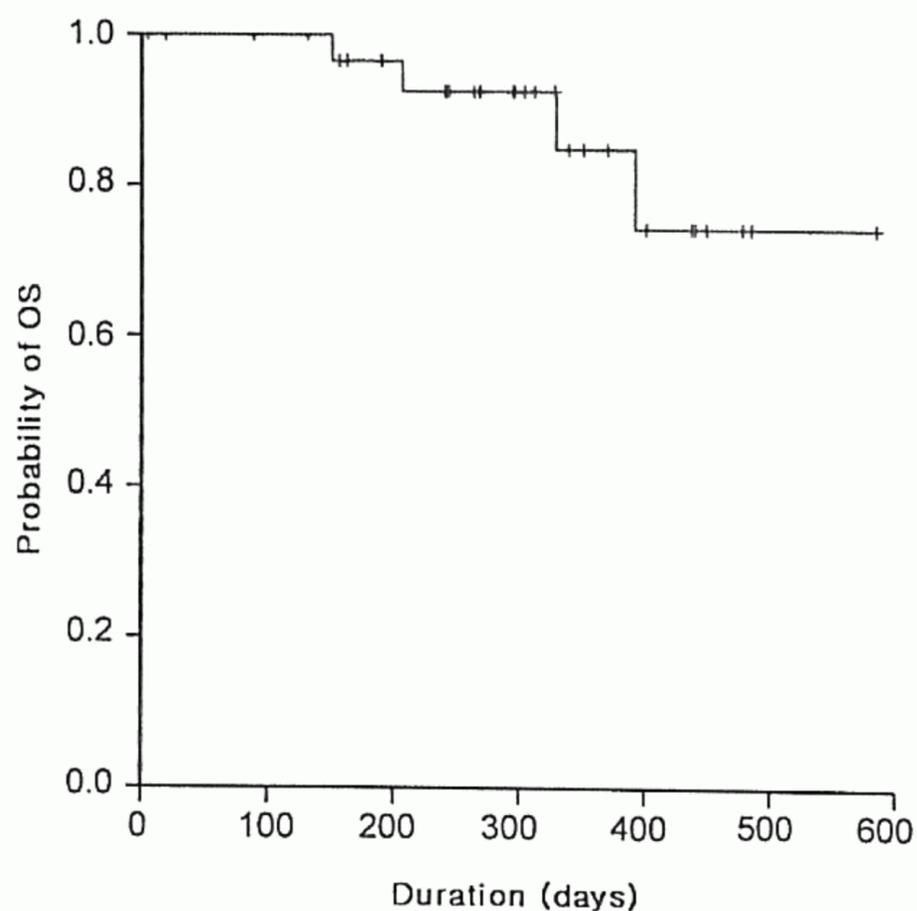


Fig. 1. Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) for all patients (N=34).

빈혈이 1례 (2.9%), 혈소판감소증이 2례 (5.9%)에서 관찰되었다 (Table 3). R-CHOP 요법에 따른 치료관련사망률은 전체 대상 환자 34례 중 3례 (8.8%)에서 1주기 치료 후 폐렴이나 패혈증과 같은 중증 감염으로 사망하였는데, 모두 60세 이상의 고령 환자였다.

고 찰

공격형 B 세포 림프종에서 기존의 CHOP 항암요법의 성적을 향상시키기 위하여 다양한 방법의 복합항암요법이 시도되었지만 만족할만한 결과를 얻지는 못했다. 특히, 강력한 복합항암요법의 도입에도 불구하고, 완전관해율, 전체 생존율 및 재발률 등에서 기존의 CHOP 항암요법보다 좋은 성적을 보여주지 못하였고 오히려 치료 독성만 증가시켜서, 근래까지도 공격형 B 세포 림프종에서 CHOP 항암요법이 여전히 표준요법으로 자리를 잡아왔었다.^{2~4)}

1990년대 후반, 마우스와 인간의 복합 키메라 형태의 단클론성 항체가 임상에 도입된 이후로 공격형 B 세포 림프

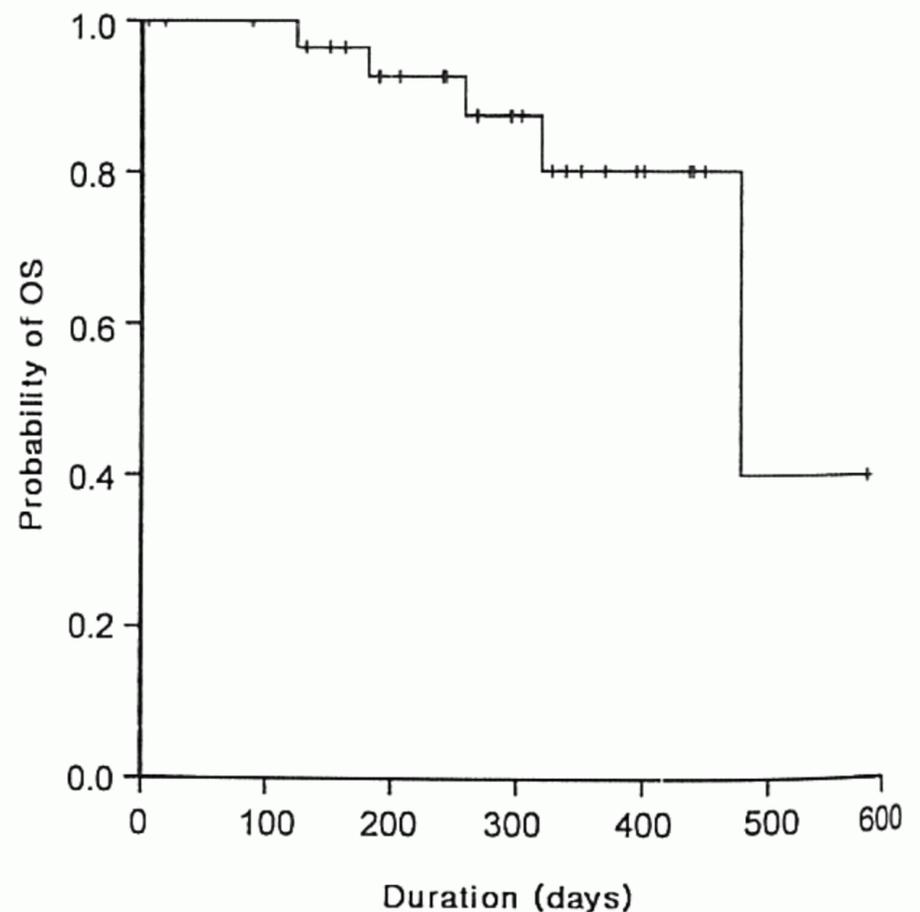


Fig. 2. Kaplan-Meier plot of progression free survival (PFS) for all patients (N=34).

Table 3. Hematologic adverse events by grade (N=34)

Grade	0	1	2	3	4
Anemia	13 (38.2)	8 (23.5)	12 (35.3)	1 (2.9)	0 (0.0)
Leukopenia	0 (0.0)	2 (5.9)	3 (8.8)	17 (50.0)	12 (35.3)
Neutropenia	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	12 (35.3)	19 (55.9)
Thrombocytopenia	29 (85.3)	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (2.9)	1 (2.9)

종의 치료에 커다란 변화가 초래되었다. B 세포 림프종에서 흔히 발현되는 CD20 항원에 대한 단클론성 항체인 rituximab이 개발된 이후, 이 제제를 단독요법 또는 기존의 항암요법과 병행 투여시 고무적인 치료 결과들이 계속 보고되었다.^{15,16)} 특히, Coiffier 등¹²⁾의 보고에 따르면 고령의 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에 R-CHOP 요법을 시행하였을 때 CHOP 단독요법에 비하여 유의하게 높은 치료 반응률과 생존율을 보여 기존에 흔히 이용되었던 CHOP 요법에서 R-CHOP 요법으로 표준요법의 변화를 초래하였다.

본 연구는 우리나라 환자를 대상으로 R-CHOP 요법이 시행되었던 치료 성적의 첫 보고로, 치료에 대한 반응률은 항암요법과 방사선치료를 포함한 상태에서 완전반응률 73.5%, 전체반응률 85.3%를 보임으로서, Vose 등¹⁷⁾이 R-CHOP을 이용한 제 2상 연구에서 보고하였던 완전반응률 61%, 전체반응률 94%와 유사하다. 또한, IPI점수가 2점 이상인 환자들을 보면 본 대상 환자의 완전반응률과 전체반응률은 75.0%와 87.5%로 Vose 등¹⁷⁾의 56%와 89%보다 좋은 완전반응률이다. 특히, 60세 이상의 고령 환자에서 완전반응률과 전체반응률이 87.5%와 93.8%로 우리나라 환자에서도 매우 높은 성적을 보여 주었다. Rituximab이 국내에 도입된 초기에는 500mg의 제제만 이용이 가능해서 대상 환자 중 상당수의 환자가 권고 용량인 375mg/m² 보다 실제적으로 약제 용량이 적은 500mg이 일괄적으로 사용되었으며, 본 연구에 의하면 약제 용량에 따른 치료 반응률에 차이는 보이지 않았지만 치료 대상군이 적어서 의의를 두기는 어렵다.

Rituximab의 투여에 따른 부작용은 대부분 첫 투여 2시간 이내에 발열, 오한, 무기력, 두통 등의 알레르기성 반응이 나타나는데 대부분 일시적이고 경미하며, 혈액학적 독성은 매우 낮다.¹⁸⁾ 본 연구에서도 rituximab 투여시 소수의 환자에서 부작용을 보였지만, 대증치료 후 재투여가 가능하였다. 그러나 R-CHOP 요법을 시행하였을 때 혈액학적 독성, 특히 호중구감소증이 91.2%로 Vose 등¹⁷⁾의 72.7%에 비하여 높았고, 또한 3례(8.8%)의 고령 환자가 R-CHOP 요법 후 중증의 감염으로 사망하여서 국내의 고령 환자를 대상으로 R-CHOP 요법시 항암치료 후 보다 적극적인 보조요법이 수반되어야 할 것으로 생각된다.

미만성 거대 B 세포 림프종에서 항아포토시스(anti-apoptosis) 단백질인 bcl-2가 과발현되는 경우 매우 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있는데,^{19,20)} 특히 bcl-2가 발현되지 않는 환자보다 과발현되는 환자에서 R-CHOP 요법을 시행한 경우 CHOP 단독 요법에 비하여 유의하게 생존을 향상시킬 수 있음이 보고되었다.¹³⁾ 그 기전으로

rituximab이 bcl-2의 promotor인 IL-10의 발현을 down-regulation시킴으로써, 결과적으로 bcl-2 단백질의 결핍을 유도하고, 이로 인하여 DNA 손상을 일으키는 항암제들에 의한 암세포의 아포토시스 차단이 극복되어서 치료 효과를 나타낼 것으로 생각하고 있다.^{13,21,22)} 이는 rituximab이 bcl-2 단백질이 과발현되어 있는 환자군에서 항암제에 대한 실패를 극복할 수 있음을 보여주는 소견이며, 이를 토대로 CD20+ 미만성 거대 B 세포 림프종 환자 중에서도 bcl-2 단백질이 과발현되어 있는 환자군이 R-CHOP 요법의 가장 적절한 적응증임을 시사하고 있다.

결론적으로 R-CHOP 요법이 B 세포 림프종 환자에서 높은 치료 반응률과 경미한 비혈액학적 독성을 나타내 우리나라 환자에서도 일차요법으로 유용할 것으로 생각되지만, 호중구감소증과 같은 혈액학적 독성이 높아서 R-CHOP 요법 후 보다 적극적인 보조요법이 필요하겠다. 또한, 본 연구는 다기관에서 시행된 후향적인 분석이어서, 향후 우리나라에서 R-CHOP 요법의 유용성에 대한 명확한 결론을 얻기 위해서는 전향적인 무작위 비교 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : 근래에 공격형 B 세포 림프종의 치료로 CHOP 항암요법에 CD20에 대한 단클론성 항체인 rituximab을 병용한 R-CHOP 요법이 점차 증가되고 있다. 저자들은 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 일차치료로서 R-CHOP 요법의 임상적인 효과와 그 독성 등을 분석하였다.

방 법 : 2002년 9월부터 2004년 3월까지 미만성 거대 B 세포 림프종으로 진단되어 R-CHOP 요법이 시행되었던 34례의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

결 과 : 대상 환자의 중앙연령은 61.5세(범위, 28~83세)였다. 치료에 대한 반응률은 완전반응 25례(73.5%), 부분반응 4례(11.8%), 진행성질환 2례(5.9%)였다. 중앙기간 9.4개월(범위, 0.2~19.5개월)을 추적하였을 때, 1년 전체생존율 및 무진행생존율은 각각 84.8±8.7%와 80.3±9.4%를 보였다. Rituximab 투여시 5.9%에서 경한 알레르기 증상을 보였으며, R-CHOP 요법 후 grade 3/4 정도의 호중구감소증이 91.2%에서 관찰되었다.

결 론 : 우리나라 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 R-CHOP 요법은 높은 치료 반응률과 만족할 만한 부작용을 보여서 일차요법으로 유용할 것으로 생각되지만, 명확한 결론을 내리기 위해서는 전향적인 무작위 비교 임상연구가 수반되어야 할 것으로 생각된다.

참고 문헌

- 1) Elias L, Portlock CS, Rosenberg SA: *Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). Cancer 42:1705-1710, 1978*
- 2) Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP: *Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328:1002-1006, 1993*
- 3) Dixon DO, Neilan B, Jones SE, Lipschitz DA, Miller TP, Grozea PN, Wilson HE: *Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 4:295-305, 1986*
- 4) Balzarotti M, Spina M, Sarina B, Magagnoli M, Castagna L, Milan I, Ripa C, Latteri F, Bernardi D, Bertuzzi A, Nozza A, Roncalli M, Morengi E, Tirelli U, Santoro A: *Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide. Ann Oncol 13:1341-1346, 2002*
- 5) Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B: *Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. J Clin Oncol 13:2530-2539, 1995*
- 6) Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR: *Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 83:435-445, 1994*
- 7) Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, Hanna N, Bonavida B: *Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. Cancer Biother Radiopharm 12:177-186, 1997*
- 8) Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, Levy R: *Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. Blood 84:2457-2466, 1994*
- 9) Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R: *IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 90:2188-2195, 1997*
- 10) McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK: *Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 16:2825-2833, 1998*
- 11) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F: *Rituximab (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for the Treatment of Patients With Relapsing or Refractory Aggressive Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. Blood 92:1927-1932, 1998*
- 12) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C: *CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 346:235-242, 2002*
- 13) Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, Berger F, Bosly A, Morel P, Tilly H, Bouabdallah R, Reyes F, Gaulard P, Coiffier B: *Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood 101:4279-4284, 2003*
- 14) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP: *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 17:1244-1253, 1999*
- 15) Coiffier B, Pfreundschuh M, Stahel R, Vose J, Zinzani PL: *Aggressive lymphoma: Improving treatment outcome with rituximab. Anticancer Drugs 13 (Suppl 2):S43-50, 2002*
- 16) Arcaini L, Orlandi E, Scotti M, Brusamolino E, Passamonti F, Burcheri S, Colombo N, Vanelli L, Sbalzarini G, Lazzarino M: *Combination of rituximab, cyclophosphamide, and vincristine induces complete hematologic remission of splenic marginal zone lymphoma. Clin Lymphoma 4:250-252, 2004*
- 17) Vose JM, Link BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez A, Gilman P, Lowe A, Kunkel LA, Fisher RI: *Phase II Study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 19:389-397, 2001*
- 18) Wannesson L, Ghielmini M: *Overview of antibody therapy in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Clin*

Lymphoma 4 (Suppl 1):S5-12, 2003

- 19) Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, O'Reilly SE, Hoskins P, Coldman AJ, Reed JC, Connors JM: *Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 90:244-251, 1997*
- 20) Hermine O, Haioun C, Lepage E, d'Agay MF, Briere J, Lavignac C, Fillet G, Salles G, Marolleau JP, Diebold J, Reyas F, Gaulard P: *Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 87:265-272, 1996*
- 21) Alas S, Bonavida B: *Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs. Cancer Res 61:5137-5144, 2001*
- 22) Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B: *Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. Clin Cancer Res 7:709-723, 2001*