

Erişkin Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma Olgularında R-CHOP14 ve R-CHOP21 Kemoterapilerinin Karşılaştırılması

Comparison of R-CHOP21 Regimen with R-CHOP14 Regimen for Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Mustafa AKDEMİR¹, Meliha NALÇACI², Mustafa Nuri YENEREL²

¹ Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Agresif lenfomaların prototipi olarak kabul edilen diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarının tedavisinde R-CHOP21 hasta grubu ile R-CHOP14 hasta grubu retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada 30'u R-CHOP21, 22'si R-CHOP14 tedavisi alan iki hasta grubu olaysız sağkalım, genel sağkalım, tam remisyon, yüksek risk grubu olanlarda olaysız sağkalım ve genel sağkalım parametreleri açısından incelendi.

Bulgular: Otuz aylık takipte R-CHOP21 ve R-CHOP14 gruplarında sırasıyla olaysız sağkalım %72 ve %76 (p= 0.48), genel sağkalım sırasıyla %87 ve %85 olarak saptandı (p= 0.39). Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda da ortalama olaysız sağkalım oranları sırasıyla %66 ve %50 (p= 0.37), genel sağkalım oranları %75 ve %50 olarak saptandı (p= 0.27).

Sonuç: DBBHL olgularında R-CHOP21 ile R-CHOP14 tedavi grupları arasında olaysız sağkalım, genel sağkalım ve tam remisyon bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Lenfoma; R-CHOP14; R-CHOP21

ABSTRACT

Objective: R-CHOP21 and R-CHOP14 chemotherapy regimens were retrospectively analyzed in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) which is prototype of aggressive lymphomas.

Patients and Methods: We examined and compared 30 R-CHOP21 and 22 R-CHOP14 patients according to their event free survival, overall survival and complete remission status. We also compared event free survival and overall survival results in patients with high risk groups.

Results: With a median follow-up of 30 months, event free survival and overall survival were 72% and %76 (p= 0.48), overall survival were 87% and 85% (p= 0.39), in R-CHOP21 and R-CHOP14 groups respectively. When we look at especially patients with high IPI risk score event free survivals were found to be 66% and 50%, overall survivals were 75% and 50% in R-CHOP21 and R-CHOP14 groups respectively.

Conclusion: Results confirmed that there was not a significant difference related to event free survival, overall survival and complete remission between R-CHOP21 and R-CHOP14 groups in DLBCL patients.

Key Words: Lymphoma; R-CHOP14; R-CHOP21

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Mustafa Nuri YENEREL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

Geliş: 12.09.2017 - Kabul: 03.10.2017

E-posta: mnyenerel@gmail.com

GİRİŞ

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) agresif lenfomaların prototipidir ve tüm Hodgkin dışı lenfoma olgularının yaklaşık %30'undan sorumludur. Kendi içlerinde heterojen bir yapıya sahip olmaları nedeniyle tedavisinde her zaman istenilen klinik yanıt elde edilememektedir. Hastaların yaklaşık %75'i ileri evre yaygın hastalıkla başvurmaktadır. Bu şekilde ileri evre hastalarda daha önce CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) gibi kombinasyon tedavileri ile ancak %35 ile %45 oranında beş yıllık hastaliksız sağkalım elde edilebilmekteydi. Rituksimab tedavisinin bu tedaviye eklenmesiyle başarı oranları da oldukça artmıştır. Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğimizde DBBHL tanısıyla R-CHOP14 ve R-CHOP21 gün tedavilerini alan hastalar prospektif olarak değerlendirilmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamız, 2006-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve DBBHL tanısıyla takip edilen hastalarla yapılmıştır. Bu hastalar arasında R-CHOP protokolünün 14 günde bir uygulandığı (R-CHOP14) hasta grubu prospektif olarak değerlendirilirken, 21 gün aralarla rutin polikliniğimizde tedavi gören hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi cevaplarının karşılaştırılması amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavilerde rituksimab (375 mg/m², 1 gün), siklofosfamid (750 mg/m², 1 gün), doksorubisin (50 mg/m², 1 gün), vinkristin (1.4 mg/m², maksimum 2 mg/gün, 1 gün), prednizolon (100 mg/gün, 5 gün süreyle) belirtilen dozlarda kullanılmıştır. İki grup arasında tek fark tedavi sikluslarının süresidir. Bir grupta tedaviler 21 günde bir tekrarlanırken, diğer grupta granülosit koloni stimüle edici faktör desteğiyle tedaviler 14 günlük aralarla uygulanmıştır. Çalışmamızda tedavisi 21 günde bir uygulanmış olan hastalar R-CHOP21 grubu, 14 günde bir uygulanmış olan hastalar ise R-CHOP14 grubu olarak değerlendirildi.

Retrospektif analiz İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nın izni ve hasta gizliliği çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların dosyaları incelenerek yaş, cinsiyet, serum LDH düzeyi, B semptomları, kemik iliği tutulumu, bulky hastalık, ektranodal tutulum, hastalık evresi ve IPI risk skorlaması incelendi. Hastalar rutin olarak boyun, toraks, batin bilgisayarlı tomografi ve kemik iliği biyopsisi ile evrelendirilmişlerdi. Hastaların tedaviye cevabı "International Workshop" kriterlerine göre değerlendirildi (1). Bu kriterlere göre bütün klinik bulguların kaybolması, radyolojik ve laboratuvar bulguların tamamıyla düzelmesi tam remisyona olarak değerlendirildi. Lenf düğümlerinin, dalak ve karaciğerdeki nodüllerin %50 ve üzerinde geri-

lemesi kısmi remisyona olarak değerlendirildi. Remisyonda olan hastalarda yeni lezyonlar çıkması veya daha önceki gerilemiş lenf düğümlerinde %50'nin üzerinde büyüme olması nüks olarak değerlendirildi. Tedavilere rağmen mevcut lenf düğümlerinde %50 ve üzerinde gerileme olmaması progresif hastalık veya refrakter hastalık olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İki grup arasındaki demografik laboratuvar verileri χ^2 ve Student t-testi ile incelendi. Sağkalım Kaplan-Meier analiziyle değerlendirildi. Bu çalışma %95 güven düzeyinde yürütüldü; $p \leq 0.05$ olan test sonuçları anlamlı kabul edildi. Sağkalım olarak genel sağkalım analizi ve olaysız sağkalım analizleri yapıldı. Olaysız sağkalım hastanın tanı tarihinden nüks, progresyon veya ölüm olayı gerçekleşene kadar olan zamandaki sağkalım olarak değerlendirildi. Genel sağkalım analizi tanı tarihinden ölüm olayı gerçekleşene kadar olan zamanı kapsamaktadır. Bütün istatistiksel incelemeler SPSS for Windows (11.5, SPSS Company, Illinois, USA) istatistik programı ile yapılmıştır.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulundan izin alınmıştır [Dosya no: 2009/1868, Dosya tarihi: 26.06.2009 (07 sayılı toplantı)].

BULGULAR

Çalışmaya 2006-2009 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve DBBHL tanısı konularak tedavi edilen 30'u R-CHOP21, 22'si R-CHOP14 uygulanan toplam 52 hasta dahil edildi. Hasta gruplarının genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hasta grupları cinsiyet dağılımı yönünden homojendi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($\chi^2 = 0.94$; $p = 0.586$). Yaş ortalamaları bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.49$) [R-CHOP21 grubunda 48 ± 17 yaş (ortanca yaş 51); R-CHOP14 grubunda 44 ± 13 yaş (ortanca yaş 44)].

İki grubun başvuru sırasındaki evreleri incelendiğinde, R-CHOP21 ve R-CHOP14 gruplarının sırasıyla; evre I sıklığının %13.30'a karşılık %27.30, evre II sıklığının %33.30'a karşılık %18.20, evre III sıklığının %20'ye karşılık %40.9 ve evre IV sıklığının %33.30'a karşılık %13.60 olduğu tespit edildi.

R-CHOP21 grubu hastaların 13 (%43.3)'ünde tanı sırasında B semptomları mevcutken, R-CHOP14 grubu hastaların 8 (%36.4)'inde B semptomu vardı. Bulky hastalık R-CHOP21 grubu hastaların 12 (%40)'sinde mevcutken, R-CHOP14 grubu hastaların 7 (%31.8)'sinde saptandı. Kemik iliği tutulumu da R-CHOP21 grubu hastaların 4 (%13.3)'ünde, R-CHOP14 grubu hastaların 2 (%9)'sinde tespit edildi.

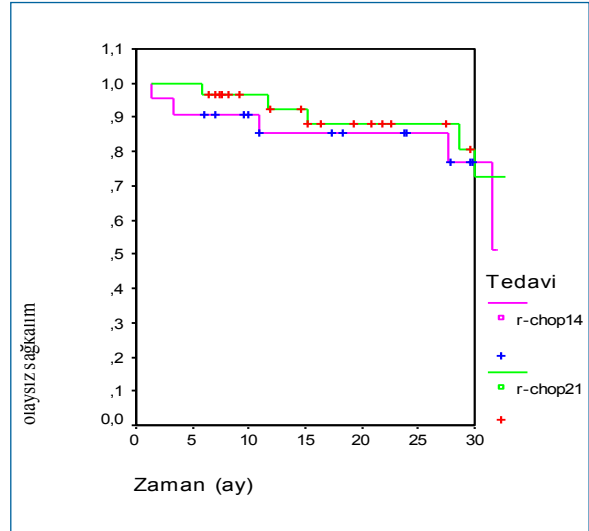
Tablo 1. Hasta gruplarının özellikleri

Özellik	R-CHOP21 grubu	R-CHOP14 grubu	p
Yaş			0.49
< 60	21 (%70)	19 (%86)	
> 60	9 (%30)	3 (%14)	
Ortalama yaş	48 ± 17	44 ± 13	
Cinsiyet			0.58
Kadın	12 (%40)	9 (%40.9)	
Erkek	18 (%60)	13 (%59.1)	
Serum LDH			0.98
Normal	13 (%43.3)	9 (%40.9)	
Yüksek	17 (%46.7)	13 (%59.1)	
Evre (Ann Arbor)			0.14
I-II	9 (%30)	11 (%50)	
III-IV	21 (%70)	11 (%50)	
B semptom			0.61
Var	13 (%43.3)	8 (%36.4)	
Yok	17 (%56.7)	14 (%63.6)	
IPI risk grubu			0.41
Düşük	11 (%36.7)	10 (%45.5)	
Düşük-orta	9 (%30)	6 (%27.3)	
Yüksek-orta	5 (%16.7)	5 (%22.7)	
Yüksek	5 (%16.7)	1 (%4.5)	
Kemik iliği tutulumu			0.31
Var	4 (%13.3)	2 (%9)	
Yok	26 (%86.7)	20 (%91)	
Ekstranodal tutulum			0.71
Var	11 (%36.7)	7 (%31.8)	
Yok	19 (%63.3)	15 (%68.2)	
Bulky hastalık			0.54
Var	12 (%40)	7 (%31.8)	
Yok	18 (%60)	15 (%68.2)	

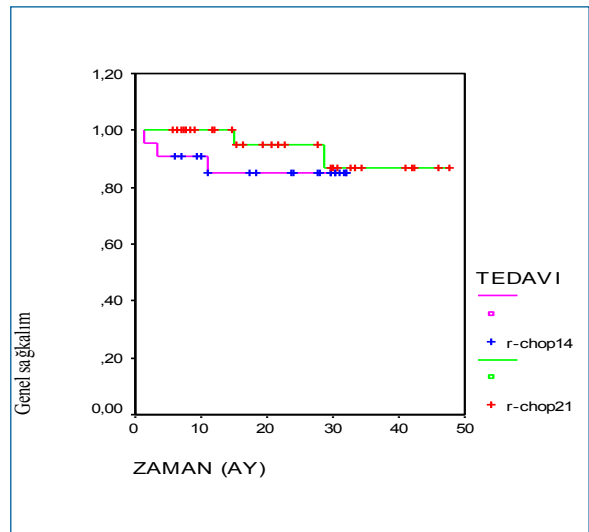
IPI risk grubu dikkate alındığında R-CHOP21 grubunda 11 (%36.7) hastanın düşük riskli, 9 (%30) hastanın düşük-orta riskli, 5 (%16.7) hastanın yüksek-orta riskli, 5 (%16.7) hastanın da yüksek riskli olduğu görüldü. R-CHOP14 grubunda 10 (%45.5) hastanın düşük riskli, 6 (%27.3) hastanın düşük-orta riskli, 5 (%22.7) hastanın yüksek-orta riskli, 1 (%4.5) hastanın da yüksek riskli olduğu görüldü.

Olaysız sağkalım açısından R-CHOP21 grubunda ortalama sağkalım süresi 40 ay (%95 GA, 34-45 ay) olup, R-CHOP14 grubunda ortalama sağkalım süresi 27 ay (%95 GA, 23.5-31.5 ay) olarak saptandı. Ortalama 30 aylık takip süresince R-CHOP21 grubunda 5 (%16) olay (progresyon, nüks veya ölüm), R-CHOP14 grubunda 4 (%18) olay meydana geldi. Olaysız sağkalım her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. R-CHOP21 grubunda 30 ay süresince olaysız sağkalım %72, R-CHOP14 grubunda %76 olarak saptandı (p= 0.48) (Şekil 1).

R-CHOP21 grubunda ortalama genel sağkalım süresi 44 ay (%95 GA, 40-48 ay) olup, R-CHOP14 grubunda 28 ay (%95



Şekil 1. R-CHOP21 ile R-CHOP14 grupları arasında olaysız sağkalım (p= 0.48).



Şekil 2. R-CHOP21 ve R-CHOP14 tedavi gruplarında genel sağkalım (p= 0.39).

GA, 24-32 ay) olarak saptandı. Ortalama 30 aylık takip süresince R-CHOP21 grubunda genel sağkalım %87, R-CHOP14 grubunda %85 olarak saptandı (p= 0.39) (Şekil 2).

Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda ortalama 30 aylık takip süresince olaysız sağkalım R-CHOP21 grubunda %66 saptanırken, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı (p= 0.37). Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda genel sağkalım R-CHOP21 grubunda %75, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı (p= 0.27).

Her iki grupta erken evre hastalarda 30 aylık takip süresince genel sağkalım %100 olup, ileri evre hastalarda R-CHOP21 grubunda genel sağkalım %81, R-CHOP14 gru-

bunda %71 olarak saptandı ($p=0.17$). İleri evre hastalarda olaysız sağkalım R-CHOP21 grubunda %65, R-CHOP14 grubunda %53 olarak saptandı ($p=0.30$).

Her iki grup arasında genel sağkalım ve olaysız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığından Cox regresyon analizi yapılmadı.

R-CHOP21 tedavisi alan hastaların 24 (%80)'ünde tam remisyona, 2 (%6.7)'sinde kısmi remisyona, 4 (%13.3)'ünde hastalık progresyonu oldu. Kısmi remisyonda olan hastalar kemoterapilerin sekiz küre tamamlanması ve radyoterapiyle tam remisyonda izlendi. Dört refrakter hastadan ikisi hastalık progresyonu nedeniyle ölmüş, hastalardan birinin tekrarlayan mediasten biyopsisinde sarkoidoz olduğu tespit edilmiş, diğer hasta poliklinik kontrollerine gelmemiştir. R-CHOP21 grubunda tam remisyonda olan 24 hastadan biri bir yıl sonra nüksetmiş, araya giren infeksiyon nedeniyle ölmüştü. R-CHOP14 tedavisi alan hastaların 20 (%91)'sinde tam remisyona, 1 (%4.5)'inde kısmi remisyona, 1 (%4.5)'inde hastalık progresyonu oldu. Kısmi remisyonda olan hasta ek tedavilere rağmen araya giren infeksiyon nedeniyle ölmüş, diğer hasta ilk kür kemoterapi sonrası infeksiyon nedeniyle öldü. R-CHOP14 grubunda tam remisyonda olan 20 hastadan üçünde nüks oldu, hastalardan biri otolog nakil sonrası remisyonda izlendi, hastalardan bir diğeri ek üç kür kemoterapiye rağmen hastalık progresyonu nedeniyle öldü, diğer hastaya yeni kemoterapi planlandı. Her iki grup arasında tam remisyona bakımdan anlamlı istatistik bulgu saptanmadı ($p=0.523$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

DBBHL tedavisinde son 30 yıl içerisinde standart kemoterapi rejimi belirgin bir şekilde değişmemekle birlikte monoklonal antikorların tedaviye eklenmesiyle hastalığın kür şansında önemli düzelmeler sağlanmıştır (2). CD20 pozitif hücrelere karşı geliştirilen monoklonal antikor olan rituksimabın bulunmasıyla DBBHL tedavisinde yüksek etkinlik sağlanmıştır. MabThera International (MInT) çalışmasında 60 yaş altı 326 hastaya R-CHOP ve CHOP kemoterapileri verilmiş, bu çalışmada R-CHOP alanlarda CHOP alanlara kıyasla üç yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %59'a karşılık %79, genel sağkalım oranı %84'e karşılık %93 olarak tespit edilmiştir (3). Bu arada tedavi yanıtlarının nasıl daha da iyi hale getirilebileceği de araştırılmıştır. Doz aralarının kısaltılmasıyla tedavinin daha yoğun uygulanabileceği düşünülmüş ve çalışmalar bu konuda yoğunlaştırılmıştır.

Çalışmamızda R-CHOP21 alan hastalarda 30 aylık takip süresince genel sağkalım %87, olaysız sağkalım %72 olarak saptandı. R-CHOP21 tedavisi alan hastaların 24 (%80)'ünde tam remisyona, 2 (%6.7)'sinde kısmi remisyona, 4 (%13.3)'ünde hastalık progresyonu oldu. Bu sonuçlara göre R-CHOP21

grubunda olaysız sağkalım ve genel sağkalım MInT çalışmasına benzer şekilde ve yüksek olarak tespit edildi.

Yüksek-orta ve yüksek riskli IPI skoru olan hastalarda R-CHOP21 tedavisi ile kür şansı %50'den azdır (4). Bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda R-CHOP14 tedavisi etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Pfreundschuh ve arkadaşlarının yaptığı 60 yaş üstü 1222 DBBHL'li hastada CHOP14 ile R-CHOP14 tedavileri karşılaştırılmış, R-CHOP14 grubunda hastaların %81'inde tam remisyona, %66'sında üç yıllık hastaliksiz sağkalım saptanmıştır. Aynı çalışmada genel sağkalım CHOP grubunda %68'e karşılık, R-CHOP14 grubunda %78 ($p=0.018$) olarak bulunmuştur (5). GOTELE grubu (Oncology para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas) tarafından yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada hastalar R-CHOP14 ile tedavi edilmiş, hastaların %73'ünde tam remisyona, ortalama 26 aylık takip süresince progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %72 ve %86 olarak saptanmıştır (6). Çalışmamızda 30 aylık takip süresince R-CHOP14 grubu hastalarda genel sağkalım %85, olaysız sağkalım %76 olarak tespit edildi. R-CHOP14 tedavisi alan hastaların 20 (%91)'sinde tam remisyona, 1 (%4.5)'inde kısmi remisyona, 1 (%4.5)'inde hastalık progresyonu oldu. Çalışmamızda GOTELE grubu ve Rigacci ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmalarda olduğu gibi R-CHOP14 tedavisi etkin olarak bulundu.

Çalışmamızda iki grup arasında yapılan sağkalım analizlerinde 30 aylık takip süresince olaysız sağkalım R-CHOP21 grubunda %72 ve R-CHOP14 grubunda %76 ($p=0.48$), genel sağkalım ise R-CHOP21 grubunda %87 ve R-CHOP14 grubunda %85 olarak saptandı ($p=0.39$). Her iki tedavi grubunda diğer çalışmalarla kıyaslandığında olaysız sağkalım ve genel sağkalım benzer oranlarda saptanmakla birlikte her iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı.

British Columbia çalışmasında IPI skorlamasına göre R-CHOP tedavisi ile tedavi edilen 365 hastanın %45'inde yüksek-orta ve yüksek riskli hasta grubu tespit edilmiş, bu hastalarda dört yıllık olaysız sağkalım %53, genel sağkalım %55 olarak saptanmıştır (7). Rigacci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek-orta ve yüksek risk IPI skoru olan hastalarda iki yıllık genel sağkalım %39 olarak saptanmıştır (8). Çalışmamızda yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda ortalama 30 aylık takip süresince olaysız sağkalım R-CHOP21 grubunda %66 saptanırken, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptanmıştır ($p=0.37$). Yüksek-orta ve yüksek IPI risk skorlaması olan hastalarda genel sağkalım R-CHOP21 grubunda %75, R-CHOP14 grubunda %50 olarak saptandı ($p=0.27$). Bu sonuca göre yüksek riskli hasta gruplarında her iki tedavi grubu etkin olmakla beraber iki tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı bulgu saptanmadı.

Çalışmamızda her iki grupta erken evre hastalarda 30 aylık takip süresince genel sağkalım %100 olup, ileri evre hastalarda R-CHOP21 grubunda genel sağkalım %81, R-CHOP14 grubunda %71 olarak saptandı (p= 0.17). İleri evre hastalarda olaysız sağkalım R-CHOP21 grubunda %65, R-CHOP14 grubunda %53 olarak saptandı (p= 0.30). R-CHOP21 grubu ile R-CHOP14 arasında tam remisyon bakımından anlamlı istatistik bulgu saptanmadı (p= 0.523).

Her iki grupta olaysız sağkalım, genel sağkalım ve tam remisyon oranlarının yüksek olmasının nedeni olarak her iki grupta yaş ortalamasının 60 yaşın altında olmasının katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. İki grup arasında sağkalım açısından anlamlı bulgu saptanmamasındaki önemli faktörlerden birinin de hasta sayısının az olması olduğu kanaatindeyiz.

Özetle, her iki tedavi grubunda mevcut literatür verilerine göre diğer çalışmalarla kıyaslandığında etkin olduğunu gördük ama sağkalım analizleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, R-CHOP14 tedavisinin granülosit koloni stimüle edici faktör desteğiyle birlikte kolaylıkla uygulanmasına ve DBBHL'li hastalarda fayda sağlamasına rağmen R-CHOP21 grubu ile arasında anlamlı fark saptanmadı. Olgu sayısının yeterli olmamasını çalışmamızın eksik bir yönü olarak kabul ediyoruz. Mevcut sayıya yeni olgular eklemek suretiyle bu eksikliği gidermeyi planladık. Yine bu hasta grubunun üç ve beş yıllık sağkalım oranları ortaya konulduğunda ulaştığımız sonuçların daha da destekleneceğini düşünüyoruz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Hasta tedavisi ve takibi: MNY, MN; Verilerinin toplanması: MA; Verilerin değerlendirilmesi: MNY

KAYNAKLAR

1. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Workshop Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
2. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;221-36.
3. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, 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;7:379-91.
4. National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas: The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2007; March 2, 2007. (<http://www.nccn.org>) (07.01.2010 giriş)
5. Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, Lengfelder E, Franke A, Reiser M, et al. Six vs. Eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of the completed RICOVER-60 trial of the German high-grade non-hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood* 2006;108(Suppl 11):abstract 205.
6. Rueda A, Sabin P, Rifa J, Llanos M, Gómez-Codina J, Lobo F, et al; Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas (GOTEL). R-CHOP14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma younger than 70 years: a multicentre, prospective study. *Hematol Oncol* 2008;26:27-32.
7. Sehn LH, 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.
8. Rigacci L, Nassi L, Alterini R, Carrai V, Longo G, Bernardi F, et al. Dose-dense CHOP plus rituximab (R-CHOP14) for the treatment of elderly patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Acta Haematol* 2006;115:22-7.