

# Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” ISSSTE

Zaira Noelia Márquez Melgarejo,\* Martha Alma Nieto Chávez\*\*

## Resumen

El tratamiento del linfoma no Hodgkin ha cambiado en los últimos 20 años. Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20; la asociación de éste con quimioterapia convencional CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ha demostrado buena respuesta e incremento en la supervivencia de los pacientes. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en 60 pacientes durante un periodo de 5 años en el Hospital General Ignacio Zaragoza del ISSSTE para determinar respuesta al tratamiento y supervivencia libre de enfermedad; se estratificaron los pacientes mediante clasificación de Ann Arbor y el Índice Pronóstico Internacional (IPI); se obtuvieron muestras histopatológicas y determinación antigenica del CD20; se administró esquema de rituximab y CHOP en 8 dosis. Se obtuvo una respuesta hematológica con remisión completa de 54 pacientes (90%) con recaída de 6 pacientes (10%), 59 pacientes (98.3%) se mantienen en remisión y sobrevida del 100% (60 pacientes) en un periodo de 5 años. El esquema rituximab + CHOP en tratamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin ofrece una alternativa eficaz, adecuada tolerancia, perfil de seguridad óptimo e incremento significativo en el periodo de supervivencia libre de enfermedad.

**Palabras clave:** Linfoma no Hodgkin (LNH), rituximab, anticuerpos monoclonales, CHOP.

## Summary

The Non-Hodgkin's Lymphoma treatment has not changed since the last 20 years. The standard treatment is known as Rituximab and CHOP Chemotherapy. Rituximab is a directed monoclonal antibody against antigen CD20, the association of this monoclonal antibody with conventional chemotherapy CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone) has demonstrated a good response and a significant increase in the patient's survival. It was made a longitudinal prospective study at the ISSSTE “General Ignacio Zaragoza” Regional Hospital, including 60 patients in a period of time of 5 years in order to determine Treatment Responses and Disease Free Survival Values. Patients were classified according with the Ann Arbor Stage and with the International Prognostic Index (IPI), histopathological samples and antigenic CD20 determinations were obtained. It was employed the Rituximab and CHOP scheme that consisted in 8 doses of each one. As final hematological results we had 90% patients with Complete Remission (54 patients) and 10% with Relapse (6 patients). Nowadays 98.3% patients continue in Remission (59 patients) and the survival continues with a 100% value (60 patients) in a time period of 5 years. The treatment scheme of Rituximab + CHOP in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma offers an effective alternative, a suitable tolerance, an optimal security profile and a significant increase in the disease free survival period.

**Key words:** Non-Hodgkin lymphoma (NHL), rituximab, monoclonal antibodies, CHOP.

\* Médico residente de cuarto año del Servicio de Medicina Interna.

\*\* Médico Hematólogo, Jefe del Servicio Banco de Sangre.

Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” ISSSTE.

*Correspondencia:*

Dra. Zaira Noelia Márquez Melgarejo. Guerrillera 309 Colonia Benito Juárez, Ciudad Netzahualcóyotl, Estado de México, 57000. Correo electrónico: vamikin@hotmail.com; carmen\_sg54@hotmail.com

Aceptado: 02-01-2007.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) comprenden un grupo heterogéneo de patologías que difieren desde la morfología, origen, inmunohistoquímica citogenética, biología molecular y especialmente en la posibilidad de curación de los pacientes.<sup>1</sup>

Los registros internacionales reportan un incremento en la incidencia de linfomas en los últimos 20 años, casi duplicándose el número de casos anuales. Se dice que los casos de linfoma se incrementan anualmente entre un 3 a 7 por ciento, aunque éstos son reportes de países desarrollados como Estados Unidos.<sup>2</sup>

La Sociedad Americana de Cáncer estima que 53,400 nuevos casos de linfoma no Hodgkin son diagnosticados en Estados Unidos y que 23,400 pacientes mueren secundario a esta enfermedad. Tanto en Estados Unidos como en Europa, la incidencia se encuentra actualmente entre 12 a 15 casos por 100,000 habitantes. La causa de este incremento se desconoce, aunque se menciona que la población mayor de 60 años tiene un decremento en la inmunocompetencia que hace que sea más frecuente en este grupo etáreo.<sup>3</sup>

En México se ha observado un incremento. De acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias de la Secretaría de Salud, se encuentra comprendida entre las primeras 5 causas de muerte por cáncer, también con una incidencia que se incrementa año con año.

El linfoma no Hodgkin en nuestro país participa dentro de las primeras 5 causas de muerte por cáncer.<sup>4</sup> Las investigaciones en el estudio de estas neoplasias nos demuestran ahora grupos específicos de riesgo y pronóstico<sup>5</sup> tanto para curación como terapéuticas específicas, por lo que el análisis inicial de un paciente con LNH debe hacerse bajo criterios clínicos (estatificación-infiltración),<sup>6</sup> sintomatología (presencia o no de síntomas B), análisis histopatológico (características del tejido tumoral),<sup>7-9</sup> presencia de determinantes antigenicos.<sup>10</sup>

El tratamiento del LNH ha cambiado durante los últimos 20 años. El gran número de agentes quimioterapéuticos que hoy en día se comercializan, han sido investigados y desarrollados para combatir estas neoplasias linfoides; sin embargo, hasta hace unos años en la mayoría de los pacientes este tipo de linfomas era incurable. Los pacientes recibían una o varias combinaciones de agentes que los toleraban bien, pero las remisiones completas eran pocas y al añadir nuevas combinaciones los efectos tóxicos eran más frecuentes.

CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) aún debe considerarse el esquema estándar para pacientes con LNH, aun a pesar de edad y perfil de riesgo. Las diferencias entre el CHOP clásico y sus modifica-

ciones CHOP-Bleomicina: intervalo de 2 semanas en lugar de intervalo de 3, así como otras modificaciones adicionales en esquemas multidroga, tienen mínimas diferencias en resultados de eficacia.<sup>6,11</sup>

El primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de enfermedades malignas fue el rituximab, aprobado en noviembre de 1997 para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin.<sup>12</sup>

Millar y cols en 1982 reportaron con éxito que el tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con LNH mejoraba la sobrevida. Los resultados en estudios clínicos tempranos promueven el uso de rituximab como una terapia aditiva a la quimioterapia para el tratamiento del linfoma.<sup>12</sup>

Rituximab es un anticuerpo terapéutico que se une a una proteína específica, el antígeno CD20, en la superficie de los linfocitos B normales y malignos. Tras la unión, se activa la respuesta inmunológica del organismo para lisiar las células B marcadas.<sup>12</sup> Dado que las células madre -progenitoras de los linfocitos B- de la médula ósea no tienen antígeno CD20, los linfocitos B sanos pueden regenerarse después del tratamiento y alcanzar concentraciones normales en espacio de algunos meses.<sup>13</sup>

El uso de anticuerpos monoclonales rituximab ha sido rápidamente incorporado a la práctica clínica por su significante actividad clínica.<sup>14</sup> Como el mecanismo de acción de rituximab es diferente a los esquemas citotóxicos, puede entonces esperarse que si rituximab ofrece un beneficio en combinación con quimioterapia convencional, este beneficio debe ser principalmente independiente de no ser afectado por modificaciones menores en él.

Dada la farmacocinética de rituximab con vidas medianas en sangre prolongadas, así como respuestas clínicas tan tardías como varios meses, la posición de aplicar el anticuerpo a intervalos regulares (3 a 6 meses) suena lógico para mantener la negativización de las células CD20+ tratando de destruir así la masa residual, lo que resultaría en incremento de las curaciones y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).<sup>15</sup>

Los estudios clínicos indican que el rituximab tiene actividad significante contra los linfomas indolentes. Representa una alternativa evaluable en pacientes que no responden a otra terapia o que han tenido recaídas, y se ha demostrado actividad contra linfomas intermedios y agresivos.<sup>12</sup> La asociación entre rituximab y régimen CHOP se ha asociado con un dramático incremento en la sobrevida de los pacientes y ha demostrado disminución en los índices de recaída asociados sólo con uso de quimioterapia.<sup>11</sup>

La complejidad que caracteriza este tipo de neoplasias y los pocos estudios que se han llevado a cabo en nuestra institución, motivó la realización del presente trabajo, con el objetivo de conocer la respuesta al tratamiento del LNH

con rituximab y CHOP, el periodo de sobrevida libre de enfermedad. En un grupo de pacientes atendidos en el Servicio de Hematología y Banco de Sangre del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE con el objeto de conocer la respuesta terapéutica ante la administración de rituximab y quimioterapia tradicional (CHOP). Se realizó un seguimiento de 5 años (noviembre 2000 a febrero del 2006), periodo en el cual se incluyeron 62 pacientes, los cuales habían sido referidos del Servicio de Cirugía General y Oncología.

Se incluyeron pacientes con edades desde los 16 años de edad, con una escala ECOG ≤ 2, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) determinada mediante estudios de medicina nuclear o ecocardiograma normal para la edad y somatometría con valoración cardiológica al inicio del esquema.

A todos los pacientes se les realizaron estudios de estratificación, entre los cuales se incluyeron: radiografía de tórax, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, aspirado y biopsia de médula ósea.

Se elaboraron pruebas iniciales de laboratorio, incluyendo biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático.

Los pacientes fueron estatificados según la clasificación de Ann Arbor, y estratificados según el índice pronóstico internacional (IPI).

Se consideró enfermedad voluminosa la presencia de masa tumoral mayor a siete centímetros en su diámetro mayor. A todos los pacientes se les tomó muestra histopatológica; la muestra histopatológica estudiada se obtuvo a través de biopsia ganglionar, conjuntiva, tejido de anillo de Walldeyer e incluida en parafina; mediante la técnica de inmunohistoquímica obtuvimos la determinación antigénica del CD20.

**Esquema de tratamiento y evaluación de respuesta:** El régimen consistió en ocho ciclos iniciales de rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, en infusión intravenosa de 1 mg/mL. Los pacientes recibían premedicación con 1 g de paracetamol v.o., así como 100 mg de clorhidrato de difenhidramina IV, entre 30 y 60 minutos antes de iniciar la infusión del fármaco CHOP a dosis convencionales sólo en pacientes con antecedentes de cardiopatía se les aplicó doxorrubicina pegilada.

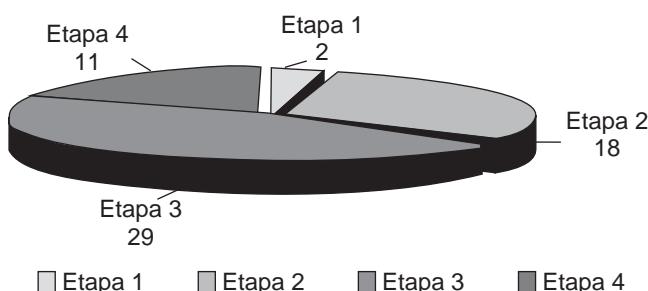
## RESULTADOS

De noviembre del 2000 a febrero del 2006 se incluyeron 62 pacientes, de los cuales sólo se contó con 60. La causa

por la cual 2 pacientes no fueron incluidos fue porque el diagnóstico histopatológico reportó enfermedad de Hodgkin.

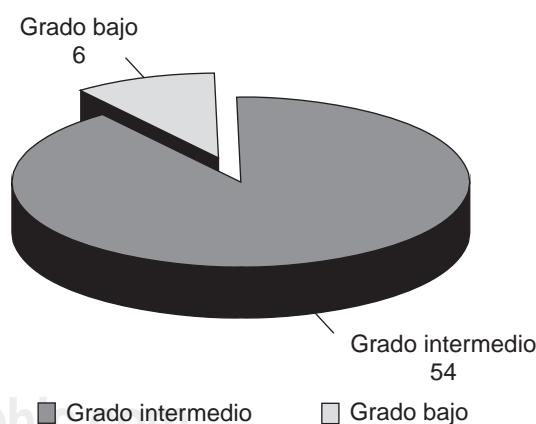
Se incluyeron 37 mujeres y 23 varones, con edad media de 40 años (16-86). El CD20 fue positivo en 58 pacientes y que correspondió al 96%, dos pacientes fueron CD20 negativos (3.33%) y diagnosticados como LNH de estirpe T.

De acuerdo a las etapas clínicas, 2 pacientes tuvieron etapa I (3.3%); 18 pacientes, etapa II (30%); 29 pacientes etapa III (48.3%) y 11 pacientes (18.3%) tuvieron etapa IV (*Figura 1*). De acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI) 54 pacientes (90%) fueron grado intermedio y 6 pacientes (10%) grado bajo (*Figura 2*).



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

**Figura 1.** Número de pacientes por etapas de ANN ARBOR.



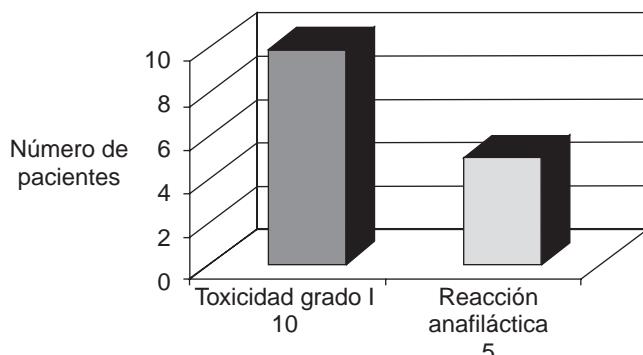
Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

**Figura 2.** Clasificación de pacientes mediante el índice pronóstico internacional.

Se administraron un total de 480 ciclos de quimioterapia. Durante el tratamiento 5 pacientes presentaron reacción anafiláctica leve, secundaria al uso de rituximab en la primera aplicación (rash, prurito, cefalea, fotofobia) la cual cedió tras la administración de una nueva dosis de premedicación con difenilhidramina y paracetamol y disminución de goteo, sin complicaciones posteriores u otros efectos adversos durante las siguientes aplicaciones.

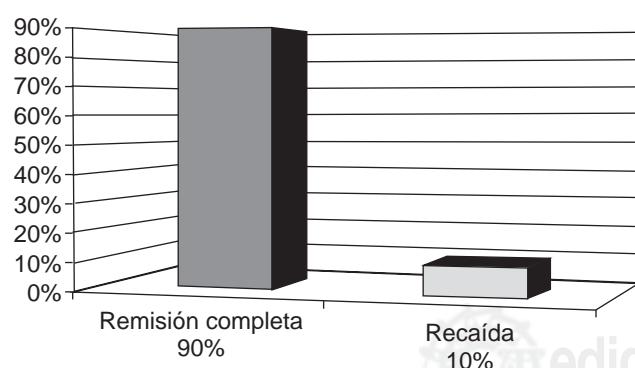
No se presentaron efectos adversos severos atribuibles al rituximab, únicamente toxicidad grado I de la OMS, secundario a la quimioterapia y el manejo es ambulatorio para estos pacientes (*Figura 3*).

Se obtuvo una respuesta hematológica de remisión completa (RC) en 54 pacientes (90%) al término del ciclo de CHOP-rituximab; se presentó recaída de 6 pacientes al año de tratamiento, iniciando quimioterapia de segunda



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

**Figura 3.** Reacciones adversas, secundario a quimioterapia.



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

**Figura 4.** Respuesta al tratamiento con CHOP y rituximab al primer año.

línea (MINE) aunado a rituximab a 5 pacientes por 8 semanas, mas con la cual se logró remisión completa de 59 pacientes a los 2 años, 1 paciente se negó a recibir quimioterapia de segunda línea (*Figura 4*).

Un paciente presentó una gran masa tumoral en epíplón de 30 por 20 cm, el cual se encontraba en etapa IV de Ann Arbor; posterior a la quimioterapia de primera línea (CHOP + rituximab) por 8 dosis presentó recaída en cuello después de 2 años, negándose a recibir nuevamente quimioterapia y/o radioterapia, iniciándose la administración de nuevo ciclo de rituximab en 8 dosis, con lo cual se consiguió que entrara en remisión parcial (RP).

Durante el seguimiento de esta población de estudio en un periodo de 5 años hemos mantenido una sobrevida global de 60 pacientes (100%).

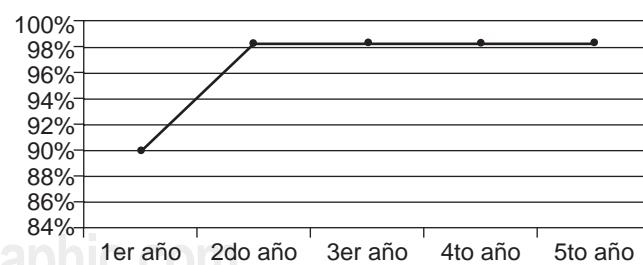
Cincuenta y nueve pacientes 98.3% se mantienen con remisión completa durante 5 años, 1 paciente se mantiene en remisión parcial (1.6%) (*Figura 5*).

## DISCUSIÓN

En estudios previos se ha demostrado que el uso de esquemas tipo CHOP estándar (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) ofrece índices de remisión completa en los pacientes portadores de LNH que varían entre un 35 a 70%.

A pesar del alto porcentaje de RC conseguido con los tratamientos quimioterapéuticos tradicionales, se reporta que aproximadamente un 40% del total de pacientes con LNH mueren identificando varios factores precipitantes como son fracaso inicial de la respuesta (factor observado con mayor frecuencia), recaída y progresión de la enfermedad.

El mayor entendimiento de la fisiopatogenia, así como los avances en biología molecular y la identificación de las características citogenéticas han permitido un avance en la terapéutica de este tipo de padecimientos linfoproliferativos, obteniéndose un mayor índice de remisión com-



Fuente: Hoja de recolección de datos Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE.

**Figura 5.** Porcentaje de pacientes con remisión completa por años.

pleta y aumentando los períodos de sobrevida libre de enfermedad.

Al identificar que la mayoría de los LNH son sensibles al uso de rituximab al ser un anticuerpo específico y unirse a la proteína CD20, la cual se expresa en la superficie de los linfocitos B malignos, dio pauta a la conducción de una gran variedad de estudios de investigación para reconocer su papel en este tipo de patologías y los resultados en la evolución y pronóstico de los pacientes que reciben este tipo de fármacos.

Se reporta en la literatura la realización de estudios comparativos entre rituximab y rituximab-CHOP, y concluyendo que los pacientes con aplicación de rituximab-CHOP obtenían porcentajes más altos de remisión parcial y remisión completa que los pacientes con monoterapia con rituximab.<sup>11</sup>

El tipo de respuesta obtenida con tratamiento (completa (RC) o parcial (RP)) así como la rapidez en alcanzar la RC, parecen tener una clara repercusión en el pronóstico de los pacientes, con una mayor expectativa de curación y supervivencia cuando la respuesta es completa y el tiempo en conseguirla es inferior a 4 ciclos (3 o menos). Sin embargo, la RC o RP conseguida con tratamientos de 1<sup>a</sup> línea no parece condicionar la posibilidad de respuesta a esquemas de 2<sup>a</sup> línea. Los resultados obtenidos en nuestro estudio no difieren significativamente de lo previamente descrito, al obtener una remisión completa del 90% posterior al término de la quimioterapia de primera línea y anticuerpos monoclonales, sólo un 10% presentó recaída, obteniéndose una remisión completa de este grupo a los 2 años posterior a la aplicación de quimioterapia de segunda línea y nuevo ciclo de rituximab, demostrando que la respuesta que se obtiene con la primera línea quimioterapéutica no interfiere con la respuesta a la aplicación de segunda línea de quimioterapia.

El sistema de estadiaje clínico patológico de Ann Arbor continúa siendo el modelo vigente para determinar la extensión del LNH en el momento del diagnóstico.

Se ha observado que este sistema, el tamaño ganglionar y la localización representan factores importantes, los cuales deben tomarse en cuenta para determinar la posibilidad de respuesta parcial, recaída y sobrevida, considerando un tamaño > de 7 cm y localización en mediastino y retroperitoneal como índices de mal pronóstico. Nosotros observamos que 1 paciente con estadio IV de Ann Arbor y masa tumoral en epíplón > a 7 cm presentó recaída a los 2 años con tumoración en cuello y actualmente manteniendo respuesta parcial posterior a la aplicación de nuevo ciclo de rituximab al negarse a recibir quimioterapia de 2da línea, este resultado nos permite afirmar que tanto la etapa clínico-patológica, tamaño y localización ganglionar son parámetros importantes que deben ser considera-

dos en el momento del diagnóstico para definir una respuesta terapéutica.

Los efectos adversos que se han descrito con mayor frecuencia en la literatura, secundarios al uso de rituximab varián desde reacciones leves (rash, fotofobia, prurito, cefalea, náuseas, mialgias) hasta reacciones severas como lisis tumoral, reacción mucocutánea, hipotensión, hipoxia, broncoespasmo, angiodema y en casos más severos insuficiencia respiratoria, infarto al miocardio y muerte, los efectos adversos hematológicos (neutropenia, anemia y trombocitopenia) se presentan con menor frecuencia; en nuestro estudio la población estudiada sólo presentó reacciones adversas leves atribuibles al rituximab en 5 pacientes durante la primera aplicación, sin presentar nuevos eventos en aplicaciones posteriores; en ninguno de nuestros pacientes se reportaron alteraciones hematológicas graves como neutropenia o trombocitopenia como lo ha sido reportado en estudios previos.<sup>12</sup>

Los resultados obtenidos en este estudio con la aplicación del esquema farmacológico en nuestra población nos permiten considerarlo como la primera opción en el tratamiento de los pacientes con enfermedad linfoproliferativa, al brindarnos un adecuado índice de remisión completa, un porcentaje del 100% en un periodo de 5 años.

A pesar de estos valiosos resultados aún está por definirse el impacto de los esquemas en la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas ha cambiado en los últimos años, actualmente contamos con esquemas que aunados a los regímenes tradicionales de quimioterapia han demostrado su utilidad en el tratamiento y remisión completa de los linfomas no Hodgkin.

Los datos obtenidos en este estudio en un periodo de seguimiento de 5 años, nos demuestran que la terapia de anticuerpos monoclonales más quimioterapia tradicional de primera línea como lo es CHOP, permiten al paciente obtener una remisión completa en un menor tiempo, así como mantener un periodo de sobrevida mayor, como quedó demostrado en este estudio.

Actualmente obtuvimos con una remisión completa a los dos años, una sobrevida del 100% en un periodo de 5 años de seguimiento de los pacientes, así como menos efectos colaterales o tóxicos posteriores a la aplicación del esquema. Aún falta mayor investigación en la terapéutica de las enfermedades hematológicas y de manera más específica de los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y así poder ofrecer a nuestros pacientes una remisión completa, aumento del tiempo de sobrevida y menores índices de efectos colaterales que se obtenían en años previos mediante el régimen de quimioterapia.

## REFERENCIAS

1. Hainsworth JD, Litchy S. Increasing chemotherapy intensity in aggressive lymphomas: A Renewal? *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 2457-2459.
2. Cheson B. Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma NCI sponsored international working group. *J Clin Oncology* 1999; 17: 1244-53.
3. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer statistics, 2003. *CA, Cancer Journal Clinical* 2003; 53: 5-26.
4. Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10(4): 497-501.
5. Jaffe E, WB Sanders. Histopathology of the Non-Hodgkin Lymphomas and Hodgkin disease. *The Lymphomas* 1998; 5: 77-106.
6. Herold M, Pasold R, Srock S et al. Results of a prospective randomized open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucile, prednisolone chemotherapy (RMCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent Non-Hodgkin lymphoma (NHL) and Mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2004; 104: 584a (abstract).
7. Mc. Laughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME et al. Rituximab chimerical anti CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncology* 1998; 16: 2825-33.
8. 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 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-23.
9. Sebban C, Belanger C, Brousse N et al. Comparison 14 of CHVP + interferon with CHOP followed by autologous stem cell transplantation with a TBI conditioning regimens in untreated patients with high tumor burden follicular lymphoma: Results of the randomized GEL94 trial (G.E.L.A: Study Group) *Blood* 2003; 102: 354a.
10. López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 1998; 91: 2955.
11. Burris HA III, Scullin DC Jr, Corso SW et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(20): 4261-426.
12. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, part 1. *American Journal Health-Syst Pharm* 2003; 60: 1531-1548.
13. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, Geyer S, Kurtin PJ et al. Welker rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular Grade I Non-Hodgkin's Lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 2005.
14. Gordon LN, Grow WB, Pusateri A, Douglas V, Mendenhall NP, Lynch JW. Phase II trial of individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 6-20.
15. Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA et al. Association of serum rituximab concentration antitumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 995-1001.

