

Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH)

Antoni Sicras-Mainar¹*, Antonio Castro² y Ruth Navarro-Artieda³

¹Dirección de Planificación y Desarrollo Organizativo, Badalona Serveis Assistencials, S.A., Badalona, Barcelona, España; ²Departamento de Farmacoconomía, Roche Farma, Madrid; ³Documentación Médica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Resumen

Objetivo: Determinar las comorbilidades, características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con LLC, linfoma difuso de células grandes (LDCG) y linfoma folicular (LF). **Métodos:** Diseño observacional a partir de la revisión de los registros médicos de pacientes seguidos en régimen ambulatorio y hospitalario. Se incluyeron sujetos ≥ 50 años que habían demandado atención durante el periodo 2008-2012 y cumplían con determinados criterios de inclusión/exclusión. Las principales medidas fueron las siguientes: comorbilidad (grupo poblacional), estadios clínicos, tratamiento hospitalario, respuesta al tratamiento, supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y mortalidad. Se realizó un análisis estadístico ($p < 0.05$). **Resultados:** Se reclutaron 270 pacientes: 90 con LLC, 81 con LDCG y 99 con LF, con una edad media de 72.5, 65.5 y 62.4 años, respectivamente. Estos grupos de neoplasias, en comparación con la población general, mostraron un mayor porcentaje de hombres (60.0, 56.8 y 52.6 vs. 46.2%, respectivamente) y morbilidad (índice de Charlson: 1.6, 1.5 y 1.4 vs. 0.4, respectivamente) ($p < 0.05$). La administración del tratamiento de quimioterapia en el grupo de neoplasias fue del 28.9 versus 86.4 y 90.9%, respectivamente ($p < 0.001$). En estos grupos, la SG a los cinco años fue del 84.4, el 45.0 y el 68.5% ($p = 0.027$), mientras que las tasas de mortalidad fueron del 17.0 versus 35.3 y 20.6% ($p = 0.041$), respectivamente. Estas diferencias se mantuvieron para las tres neoplasias. **Conclusiones:** La comorbilidad asociada a las neoplasias hematológicas es elevada. La LLC mostró una mayor supervivencia y menor tasa de mortalidad. El rituximab mostró una mayor SLP en estas neoplasias.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfática crónica. Linfoma difuso de células grandes. Linfoma folicular. Supervivencia. Rituximab.

Abstract

Objective: To determine comorbidities, clinical characteristics, and treatment response in adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and follicular lymphoma (FL). **Methods:** The design was observational from reviewing the medical records of patients seen in outpatient and inpatient settings. It included ≥ 50 subjects who demanded attention during the period 2008-2012 and that met specific inclusion/exclusion criteria. The main measures were: comorbidity (population group), clinical stage, patient treatment, response to treatment, overall survival, progression-free survival, and

Correspondencia:

*Antonio Sicras-Mainar

Dirección de Planificación y Desarrollo Organizativo
Badalona Serveis Assistencials, S.A.
Gaietà Soler, 6-8, entresuelo
C.P. 08911, Badalona, Barcelona, España
E-mail: asicras@bsa.cat

Fecha de recepción en versión modificada: 26-01-2015
Fecha de aceptación: 31-01-2015

mortality. Statistical analysis: $p < 0.05$. Results: 270 patients (CLL = 90, DLBCL = 81, FL = 99) were recruited, with a mean age of 72.5, 65.5, and 62.4 years, respectively. These groups of neoplasms, compared with the general population, showed a higher percentage of men (60.0, 56.8 and 52.6 vs. 46.2%) and morbidity (Charlson Comorbidity Index: 1.6, 1.5, 1.4 vs. 0.4, respectively; $p < 0.05$). The administration of chemotherapy treatment was 28.9 vs. 86.4 and 90.9%, respectively ($p < 0.001$). Overall survival at five years was 84.4, 45.0 and 68.5%, respectively ($p = 0.027$), while mortality rates were 170 vs. 35.3 and 20.6%, respectively ($p = 0.041$). Compared with other treatments, with administered rituximab the median progression-free survival was 6.8 vs. 4.2 years ($p < 0.001$). These differences were maintained for the three neoplasms. Conclusions: Comorbidity associated with hematological malignancies is high. The chronic lymphocytic leukemia group showed increased survival with lower mortality rate. Rituximab showed a higher progression-free survival in these neoplasms. (Gac Med Mex. 2016;152:59-69)

Corresponding author: Antonio Sicras Mainar, asicras@bsa.cat

KEY WORDS: Chronic lymphocytic leukemia. Diffuse large cell lymphoma. Follicular lymphoma. Survival. Rituximab.

Introducción

Las neoplasias hematológicas se caracterizan por presentar una elevada heterogeneidad clínica, debida principalmente a las alteraciones genéticas que pueden presentar sus células¹. Estas variaciones conducen a la activación de protooncogenes o a la inactivación de genes supresores de tumores, que promueven la inestabilidad genómica². Entre estos tumores, cabe destacar la LLC y el LNH.

La LLC (células B) es la forma más frecuente de leucemia de los adultos (25%): su incidencia es de 3-4 casos/100,000 habitantes/año, y aumenta con la edad (únicamente el 10-15% de los pacientes tienen menos de 55 años³). En los últimos años se han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de la LLC⁴. El curso clínico de los pacientes con LLC se caracteriza por una secuencia continua de respuestas al tratamiento y recaídas, con un acortamiento de la SLP a lo largo de los ciclos⁵⁻⁸. Los sistemas de estadificación clínica (Binet, Rai) constituyen los índices más utilizados en la práctica para establecer el pronóstico de la enfermedad. Las LLC en transformación prolinfocítica y los pacientes que expresan CD38 y ZAP70 presentan una supervivencia menor⁹.

Los LNH son responsables del 3-5% de las muertes por cáncer y su tasa de incidencia anual en nuestro medio es de 9 casos/100,000 habitantes. Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides que condicionan una distinta conducta clínica y evolutiva. De todos ellos, el LDCG y el LF son de elevada frecuencia. El LDCBG es el tipo más frecuente de linfoma (30-50% del total de casos nuevos). Más de la mitad de los pacientes son mayores de 60 años, aunque puede aparecer en cualquier edad. La tasa de incidencia en Europa es de 3-4/100,000 habitantes/año. Se trata de

una enfermedad con un comportamiento clínico agresivo pero curable¹⁰. El LF es el segundo tipo más frecuente de LNH y su incidencia ha aumentado en los últimos años; en España representa el 22-40% del total de LNH¹¹. La mayoría de pacientes con LF presentan un estadio avanzado en el momento del diagnóstico y, pese a su relativo buen pronóstico, resultan todavía incurables con los tratamientos convencionales¹².

El rituximab, un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD20, ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con LLC y LNH. El objetivo terapéutico es conseguir la máxima respuesta con la menor toxicidad y la mejor calidad de vida posibles para el paciente. Para ello el tratamiento se debe ajustar en función de las características de los pacientes¹³⁻¹⁶.

Los estudios disponibles en España sobre la prevalencia y el impacto clínico de estas neoplasias hematológicas son limitados. Además, los tratamientos administrados generan un elevado consumo de recursos asociados no sólo al coste farmacológico, sino también a su preparación y administración, por lo que la realización de este estudio pudo ser pertinente. El objetivo fue determinar las comorbilidades asociadas, las características clínicas, los tratamientos hospitalarios administrados y la respuesta al tratamiento de pacientes adultos con LLC, LDCG y LF; también se valoró específicamente el coste asociado a la preparación y administración de rituximab (en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias).

Pacientes y métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, multicéntrico, longitudinal, a partir de la revisión de los registros médicos (bases de datos informatizadas) de pacientes seguidos

en régimen ambulatorio y hospitalario. La población de estudio estuvo formada por personas pertenecientes a seis centros de atención primaria (Apenins-Montigalà, Morera-Pomar, Montgat-Tiana, Nova Lloreda, Martí-Julíà y El Progrés) y dos centros hospitalarios (Hospital Municipal y *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol*) de Badalona. La población asignada a los centros (105,200 habitantes) fue en su mayoría urbana, de nivel socioeconómico medio-bajo y de predominio industrial.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes que habían demandado atención ambulatoria y/o hospitalaria entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012 y que reunían las siguientes características: ≥ 50 años de edad; de ambos性; diagnosticados de LLC, LDCG o LF, y cuyo seguimiento se pudiera garantizar durante un mínimo de 15 meses posteriores al diagnóstico o, por defecto, hasta su fallecimiento. Fueron excluidos los sujetos trasladados o desplazados a otros municipios y los que tenían más de una neoplasia hematológica concomitante.

Diagnóstico de LLC, LDCG y LF

El diagnóstico se obtuvo a partir de la Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP-2; códigos B73, B74)¹⁷, y de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a revisión, modificación clínica; CIE-9-MC (LLC: 204.1; LDCG: 200.7; LF: 200, 202 y 208 [epígrafes específicos]). El diagnóstico de LLC se determinó según los criterios de la *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*¹⁸, que consideran que en la sangre periférica debe existir una linfocitosis absoluta persistente con cifras por encima de 5,000 o 10,000 linfocitos; estos linfocitos deben ser monoclonales y con el inmunofenotipo ya descrito. En la médula ósea debe encontrarse una infiltración por linfocitos superior o igual al 30%. El diagnóstico de LNH se realizó según los criterios establecidos por las sociedades científicas^{19,20}, según los cuales el diagnóstico de certeza se establece mediante una biopsia (según la situación). Los criterios de inclusión se basaron en los datos iniciales en el momento del diagnóstico.

Variables sociodemográficas y de comorbilidad

Las principales variables de estudio fueron las siguientes: edad (continua y por rangos: 50-64, 65-74 y

≥ 75 años), sexo y antecedentes personales (CIAP-2)¹⁷: hipertensión arterial (K86 y K87), diabetes mellitus (T90), dislipemia (T93), obesidad (T82), tabaquismo (P17), alcoholismo (P15), todos los tipos de fallos orgánicos (cardíaco, hepático y renal), cardiopatía isquémica (códigos K74, K76 y K75), accidente cerebrovascular (K90, K91 y K93), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (R95, obstrucción crónica del flujo aéreo), asma bronquial (R96), demencias o trastornos de memoria (P70 y P20), enfermedades neurológicas (enfermedad de Parkinson [N87], epilepsia [N88], esclerosis múltiple [N86] y otras enfermedades neurológicas [N99]), síndrome depresivo (P76), VIH (B90) y hepatitis vírica (D72). Como variable resumen de la comorbilidad general se utilizaron el número de diagnósticos crónicos, el índice de comorbilidad de Charlson²¹ como una aproximación a la gravedad del paciente y el índice de casuística individual, obtenido a partir de los *Adjusted Clinical Groups* (ACG), un sistema de clasificación de pacientes por isoconsumo de recursos²². El aplicativo ACG proporciona las bandas de utilización de recursos (BUR), con lo que cada paciente, en función de su morbilidad general, queda agrupado en una de las cinco categorías mutuamente excluyentes (1: usuarios sanos o de morbilidad muy baja; 2: morbilidad baja; 3: morbilidad moderada; 4: morbilidad elevada, y 5: morbilidad muy elevada). También se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos y antropométricos: índice de masa corporal (IMC, kg/m²), creatinina sérica (mg/dl) y superficie corporal (en LLC y LNH, m²).

Variables de proceso clínico

En el momento del diagnóstico se obtuvieron las siguientes variables: fecha del diagnóstico, escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), que mide la calidad de vida de un paciente oncológico, y estadios clínicos (detallan el pronóstico de la enfermedad); éstos fueron los siguientes: clasificaciones de Rai y Binet¹⁸ en la LLC, *International Prognostic Index*¹⁹ en el LDCG e *International Prognostic Index 2⁰* en el LF.

Tratamiento administrado, respuesta al tratamiento y supervivencia

Fue un estudio no intervencionista en el que se recogió tanto la información como los datos clínicos de pacientes tratados en el pasado (retrospectivo). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta estuvo determinada por la práctica

asistencial. Se obtuvieron los registros de los medicamentos administrados:

- En LLC: R: rituximab (monoterapia), R-FC: rituximab + fludarabina + ciclofosfamida, F: fludarabina, FC: fludarabina + ciclofosfamida, y otras combinaciones.
- En LNH: R: rituximab (monoterapia), R-CHOP: rituximab + ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona, CHOP: ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona, y otras combinaciones.

Además, se valoró si el tratamiento fue en primera o segunda/recaída línea, y si se realizó trasplante de médula ósea, transfusión de sangre y/o radioterapia, de forma concomitante al tratamiento. Se cuantificó el número de ciclos para cada paciente (periodo de tratamiento al que le sigue un periodo de recuperación).

Como respuesta al tratamiento se consideró lo siguiente: estable, reducción del tumor (parcial o completa) y progresión de la enfermedad según el criterio clínico. En cuanto a la supervivencia: SLP (tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte), SG (periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente) y tasa de SG a los cinco años (porcentaje de pacientes vivos después de cinco años). También se tuvieron en cuenta el fallecimiento (causa directa o relacionada con el tumor) y la discontinuación por efectos secundarios relativos a la administración farmacológica.

Costes asociados a la preparación y administración del tratamiento

El sistema de costes se cuantificó teniendo en cuenta las características de las organizaciones y el grado de desarrollo de los sistemas de información disponibles. Se analizaron los tiempos de preparación (farmacia hospitalaria) y administración de la medicación (hospital de día) en función de si ésta fue rituximab (en monoterapia o en combinación) para cada grupo de estudio (LLC, LDCG, LF). El promedio/unitario del coste/paciente se calculó multiplicando el tiempo por el salario equivalente del personal técnico, enfermera o farmacéutico (fuente: contabilidad analítica propia). El proceso del tiempo de preparación abarcó desde la extracción, dilución y mezcla hasta la conservación del preparado, y el de administración, desde la premedicación hasta el final de la perfusión intravenosa. La información se obtuvo de los registros informatizados de los centros.

Confidencialidad de la información

Se respetó la confidencialidad de los registros marcada por la Ley Orgánica de Protección de Datos (15/1999, de 13 de diciembre), con disociación de los datos. El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio postautorización-otros diseños y posteriormente fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* de Badalona, en Barcelona.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo-univariante con valores de media, desviación estándar (DE) e intervalos de confianza (IC) del 95%, y se comprobó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el análisis bivariante se utilizaron las pruebas de χ^2 y análisis de la varianza; en caso de no cumplirse las condiciones de aplicación, se utilizaron las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis o la U de Mann-Whitney. Para cuantificar la supervivencia se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier con estimaciones de la mediana de tiempo (en años). Se efectuó un análisis de regresión logística para obtener las variables asociadas al perfil del paciente con LLC y LNH (variable dependiente), en comparación con un grupo poblacional, con procedimiento enter (estadístico: Wald). Mediante este procedimiento también se cuantificaron los factores asociados a la mortalidad (procedimiento: pasos consecutivos). Se utilizó el programa SPSSWIN, versión 17, y se estableció una significación estadística para valores de $p < 0.05$.

Resultados

De una selección inicial de 47,576 sujetos ≥ 50 años asignados a los centros, 42,815 fueron atendidos regularmente durante el periodo de estudio. En total, el 6.5% ($n = 292$) presentaron los diagnósticos seleccionados (LLC: $n = 95$; 2.2%; IC 95%: 1.8-2.6%; LDCG: $n = 86$; 2.0%; IC 95%: 1.6-2.4%; LF: $n = 101$; 2.3%; IC 95%: 1.8-2.7%). Fueron excluidos 22 pacientes: 10 por presentar LLC + LNH, 10 que fueron pérdidas durante el seguimiento y 2 por no confirmarse el diagnóstico con certeza. Finalmente, se reclutaron 270 pacientes (rango de edad: 50-89 años): 90 LLC, 81 LDCG y 99 LF. Se seleccionó un grupo poblacional de referencia de entre ese rango de edad ($n = 35,035$).

Tabla 1. Características basales de la serie en comparación con un grupo poblacional*

Grupos de estudio Número de pacientes	Población [†] n = 35,035	LLC n = 90	L n = 180	LDCG n = 81	LF n = 99
Características sociodemográficas					
Promedio de edad (años)	64.1 (9.7)	72.5 (9.0) [‡]	64.8 (9.3)	65.5 (9.3)	62.4 (9.6)
Rangos: 50-64 años	56.3%	23.3%	50.2%	42.0%	58.4% [‡]
65-74 años	25.4%	31.1%	35.4%	45.7% [‡]	25.8%
≥ 75 años	18.4%	45.6% [‡]	13.5%	12.3%	15.8%
Sexo (hombres)	46.2%	60.0% [¶]	54.7%	56.8% [¶]	52.6% [§]
Régimen de pensionista (seguridad social)	56.1%	81.1% [¶]	79.2%	80.2% [¶]	78.9% [¶]
Comorbilidad general					
Promedio de diagnósticos	5.8 (2.6)	4.6 (2.4)	4.6 (3.1)	4.4 (2.9)	4.9 (3.5)
Promedio del índice de Charlson	0.4 (1.6)	1.6 (1.6) [‡]	1.4 (0.9)	1.5 (1.0) [‡]	1.4 (0.7) [‡]
Promedio de BUR	2.7 (0.9)	2.8 (0.8) [§]	2.8 (0.7)	2.9 (0.7) [§]	2.8 (0.7) [§]
BUR-1	7.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
BUR-2	19.3%	44.4% [¶]	38.1%	35.8% [¶]	42.1% [¶]
BUR-3	67.3%	33.3% [§]	42.7%	44.4% [¶]	41.1% [¶]
BUR-4	5.9%	16.7%	16.9%	18.5% [¶]	15.8% [§]
BUR-5	0.6%	5.6% [§]	1.1%	1.2%	1.0%
Comorbilidades asociadas					
Hipertensión arterial	40.2%	45.6%	44.2%	44.4%	44.1%
Diabetes mellitus	16.6%	21.1%	20.6%	21.0%	19.8%
Dislipemia	50.7%	33.3% [¶]	33.7%	35.8% [¶]	31.6% [¶]
Obesidad	20.9%	16.7% [§]	15.0%	14.8% [§]	15.5% [§]
Tabaquismo	21.3%	27.3%	27.2%	28.0%	26.3%
Alcoholismo	3.4%	6.7% [§]	6.5%	7.3% [§]	5.8%
Cardiopatía isquémica	6.1%	21.1% [¶]	16.3%	17.3% [§]	15.8%
Accidente vasculocerebral	7.7%	18.9% [¶]	16.3%	17.3% [¶]	15.8% [¶]
Asma	4.6%	6.7%	6.4%	7.4%	5.3%
Insuficiencias orgánicas (todas)	10.4%	30.0% [¶]	33.7%	35.8% [¶]	31.6% [¶]
Fallo renal	3.3%	9.4% [§]	10.2%	11.2% [§]	9.9% [§]
EPOC	4.5%	12.2% [¶]	11.3%	12.3% [¶]	10.5% [¶]
Neuropatías	0.9%	4.9% [§]	2.5%	2.9%	2.3%
Demencias	1.5%	4.4% [§]	5.8%	6.2% [§]	5.3%
Síndrome depresivo	18.7%	23.3%	25.1%	23.5%	26.3%
Hepatitis vírica	2.5%	3.8%	3.8%	3.2%	4.3%
VIH	0.3%	2.1%	4.6%	4.5% [§]	3.4%
Parámetros					
IMC (kg/m ²)	28.6 (1.2)	28.0 (3.7)	26.8 (4.1)	26.0 (3.5) [‡]	27.1 (4.9) [§]
Creatinina sérica (mg/dl)	1.1 (0.9)	1.7 (0.8) [‡]	1.8 (0.6)	1.7 (0.8) [‡]	1.8 (0.5) [‡]
Superficie corporal (m ²)	–	1.92 (0.2)	1.88 (0.2)	1.89 (0.2)	1.88 (0.2)

L: todos los linfomas.

*Valores expresados en porcentaje o media (DE).

[†]Significación estadística; comparación por pares tomando como referencia la población general.[‡]p < 0.001.[§]p < 0.05.[¶]p < 0.01.

En la tabla 1 se detallan las características basales de la serie estudiada en comparación con un grupo poblacional. El grupo con LLC presentó una media de edad superior al poblacional: 72.5 versus 64.1 años (p < 0.01). Los grupos con LLC, LDCG y LF mostraron un mayor porcentaje de hombres que la población general (60.0,

56.8 y 52.6 vs. 46.2%; p < 0.05), así como mayor carga de morbilidad general (promedio de Charlson: 1.6, 1.5 y 1.4 vs. 0.4; p < 0.001) y menores tasas de dislipemia (33.3, 35.8 y 31.6 vs. 50.7%; p < 0.05) y obesidad (16.7, 14.8 y 15.5 vs. 20.9%; p < 0.05). En el modelo logístico, la LLC, en comparación con el grupo poblacional, se

Tabla 2. Distribución de los pacientes, estadios clínicos y tratamientos realizados según los grupos de estudio*

Grupos de estudio Número de pacientes	LLC n = 90	L n = 180	LDCG n = 81	LF n = 99
Escala ECOG†				
0	42.2%	26.1%	25.9%	26.3%
1	33.3%	39.5%	42.0%	36.6%
2	17.8%	17.3%	12.3%	21.4%
3	6.7%	17.7%	19.8%	15.7%
Estadios clínicos				
Riesgo bajo	63.3%	15.1%	13.6%	16.8%
Riesgo intermedio	27.8%	46.5%	42.0%	51.2%
Riesgo alto	8.9%	43.2%	44.4%	42.0%
Tratamientos				
Trasplante medular	2.2%	19.1%	6.2%	22.2%
Transfusión de sangre	5.6%	12.4%	13.6%	12.3%
Radioterapia	1.1%	22.3%	17.3%	25.8%
Quimioterapia, n (%)	n = 26 (28.9%)	n = 160 (88.4%)	n = 70 (86.4%)	n = 90 (90.9%)

L: todos los linfomas.

*Valores expresados en porcentaje; p: significación estadística.

†Ningún paciente se clasificó en los grupos 4 o 5.

asoció a la edad (*odds ratio* [OR]: 1.1; IC 95%: 1.0-1.2) y el índice de Charlson (OR: 2.8; IC 95%: 2.3-3.3), mientras que los LNH (LDCG y LF) se asociaron al índice de Charlson (OR: 2.4; IC 95%: 1.9-2.8; p < 0.01) y a la hepatitis vírica (OR: 1.2; IC 95%: 1.1-1.4; p < 0.01).

En la tabla 2 se describen la distribución de los pacientes, los estadios clínicos y los tratamientos realizados según los grupos de estudio. La administración de tratamiento de quimioterapia fue del 28.9, el 86.4 y el 90.9% para LLC, LDCG y LF, respectivamente.

En la tabla 3 se detalla la quimioterapia administrada según los grupos de estudio. En la LLC la administración en primera línea de tratamiento fue ligeramente superior: 84.6 versus 67.1 y 72.6%, respectivamente (p < 0.05). El promedio de ciclos de tratamiento fue similar en los tres grupos: 7.0 versus 6.7 y 6.8, respectivamente (p = 0.778). La discontinuación por efectos secundarios relativos a la administración farmacológica fue baja. Durante la perfusión con rituximab, 15 pacientes presentaron efectos leves (temblores, hipotensión, tumefacción, reacción alérgica y náuseas/vómitos) y 3 tuvieron que dejar la terapia por la presencia de plaquetopenia. Con otros tratamientos, ocho pacientes presentaron efectos leves (temblores, hipotensión, tumefacción, reacción alérgica y náuseas/vómitos) y dos tuvieron que abandonar la medicación por síndrome de lisis tumoral y sepsis. No hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio.

La respuesta al tratamiento con una reducción parcial o completa fue similar en los pacientes con LLC, LDCG y LF: 67.7, 66.4 y 70.0% (Tabla 4). Las tasas de mortalidad fueron del 17.0, el 35.3 y el 20.6%, respectivamente. En el modelo logístico, los factores asociados a la mortalidad fueron la edad (OR: 1.1; IC 95%: 1.0-1.3), los hombres (OR: 1.8; IC 95%: 1.2-3.3) y los estadios clínicos avanzados (OR: 3.4; IC 95%: 1.8-5.1).

En la tabla 5 se muestra la comparación general entre los pacientes en tratamiento sin o con rituximab (en monoterapia o en combinación) según los diferentes grupos de estudio. En la LLC los pacientes tratados con rituximab tuvieron menor edad (71.4 vs. 77.5 años; p < 0.05) y hubo un mayor porcentaje de hombres (78.6 vs. 58.3%; p < 0.05), así como una mayor carga de morbilidad (Charlson: 3.3 vs. 2.5; p < 0.05). En el LDCG y el LF no hubo diferencias importantes desde el punto de vista estadístico.

En general, al comparar el rituximab con otros tratamientos administrados, la mediana de SLP fue mayor (6.8 vs. 4.2 años; p < 0.001). Estas diferencias se mantuvieron para la LLC (7.8 vs. 5.5 años; p = 0.037), el LDCG (5.1 vs. 3.2 años; p = 0.048) y el LF (5.9 vs. 4.1 años, p = 0.044) (Fig. 1). En la tabla 6 se describen los costes unitarios para la preparación y administración de rituximab. El promedio/unitario total por sesión osciló entre 237.7 y 307.3 euros.

Tabla 3. Quimioterapia administrada según los grupos de estudio*

Grupos de estudio Número de pacientes	LLC n = 26	L n = 160	LDCG n = 70	LF n = 90
Tipo de tratamiento (quimioterapia)				
Primera línea de tratamiento	84.6% [†]	69.8%	67.1%	72.6%
Segunda línea/recidiva	15.4% [†]	30.1%	32.9%	27.4%
Fármacos administrados				
R	3.8%			
R-FC	50.0%			
F	3.8%			
FC	19.2%			
Otras combinaciones	23.1%			
R		6.6%	8.6%	4.4%
R-CHOP		79.2%	78.6%	80.3%
CHOP		6.5%	8.6%	4.4%
Otras combinaciones		3.1%	4.2%	2.2%
Fármacos administrados/específicos				
Primera línea: n = 129				
R	4.5%			
R-FC	40.9%			
F	4.5%			
FC	22.7%			
Otras combinaciones	27.3%			
R		3.1%	4.2%	2.2%
R-CHOP		88.0%	86.2%	89.1%
CHOP		6.4%	4.3%	8.7%
Otras combinaciones		2.8%	5.3%	–
Ciclos de tratamiento				
Media (DE)	7.0 (2.4)	6.6 (3.8)	6.7 (3.6)	6.8 (4.4)
Mediana (P25-P75)	6.0 (4.0-8.0)	6.0 (5.7-8.0)	6.0 (5.8-8.0)	6.0 (5.7-8.0)

L: todos los linfomas; R: rituximab (monoterapia); R-FC: rituximab + fludarabina + ciclofosfamida; F: fludarabina; FC: fludarabina + ciclofosfamida; R-CHOP: rituximab + ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona; CHOP: ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisona; P: percentil.

*Valores expresados en media (DE) y porcentaje.

[†]p < 0.05.

Tabla 4. Respuesta al tratamiento y SG y SLP entre los grupos de estudio*

Grupos de estudio Número de pacientes	LLC n = 26	L n = 160	LDCG n = 70	LF n = 90
Respuesta al tratamiento				
Estable	26.9%	20.6%	19.3%	21.8%
Reducción parcial/completa	57.7%	68.4%	66.4%	70.0%
Progresión de la enfermedad	15.4%	11.8%	14.3%	8.2%
Supervivencia				
SG (años)				
Media (DE)	10.1 (5.1)	7.3 (2.2)	6.6 (2.1)	8.2 (2.2)
Mediana (P25-P75)	8.9 (6.5-14.5)	7.3 (4.6-9.7)	6.5 (4.6-8.8)	8.0 (6.5-10.5)
SLP (años)				
Media (DE)	6.0 (3.3)	5.7 (2.3)	5.4 (2.6)	5.9 (2.3)
Mediana (P25-P75)	6.5 (2.9-8.4)	4.7 (3.1-6.8)	4.4 (2.6-6.5)	5.5 (3.5-7.3)

L: todos los linfomas

*Valores expresados en media (DE) y porcentaje; p: significación estadística.

Tabla 5. Comparación general entre los pacientes en tratamiento sin o con rituximab (en monoterapia o en combinación) según los diferentes grupos de estudio*

Grupos de estudio	LLC		LDCG		LF		
	En tratamiento	Número de pacientes	Sin rituximab n = 12	Con rituximab n = 14	Sin rituximab n = 9	Con rituximab n = 61	Sin rituximab n = 14
Características sociodemográficas							
Promedio de edad (años)	77.5 (6)	71.4 (10.1)†	65.4 (9)	65.7 (9.8)	62.1 (7.7)	62.7 (9.5)	
Rangos: 50-64 años	8.0%	21.4%	47.4%	43.8%	71.8%	66.7%	
65-74 años	33.3%	42.9%	36.8%	43.8%	18.2%	16.7%	
≥ 75 años	58.7%	35.7%	15.8%	12.5%	10.0%	16.7%	
Sexo (hombres)	58.3%	78.6%†	60.5%	53.1%	54.5%	50.0%	
Comorbilidad general							
Promedio de diagnósticos	3.4 (1.6)	5.6 (3.9)†	4.5 (2.6)	4.4 (2.1)	3.7 (2.9)	3.5 (2.7)	
Promedio del índice de Charlson	2.5 (0.7)	3.3 (1.2)†	2.9 (0.8)	2.8 (0.7)	2.8 (0.8)	2.7 (0.8)	
BUR (media)	1.3 (1.5)	1.7 (1.6)	1.6 (1.8)	1.5 (1.5)	1.4 (1.0)	1.3 (1.0)	
Comorbilidades asociadas							
Hipertensión arterial	41.7%	42.9%	44.7%	43.8%	37.3%	40.0%	
Diabetes mellitus	8.3%	18.6%	28.9%	15.6%	9.1%	16.7%	
Cardiopatía isquémica	31.7%	28.6%	21.1%	15.6%	18.2%	10.0%	
Accidente vasculocerebral	8.3%	19.4%	15.8%	18.8%	18.2%	16.7%	
Parámetros							
IMC (kg/m ²)	25.8 (1.1)	27.2 (1.7)	26 (3.2)	25.6 (4.4)	27.5 (3.1)	27.1 (4.2)	
Estadios clínicos							
Riesgo bajo	0.0%	0.0%	12.3%	13.1%	19.1%	16.7%	
Riesgo intermedio	66.7%	71.4%	43.1%	41.1%	37.3%	43.3%	
Riesgo alto	33.3%	28.6%	44.6%	45.8%	43.6%	40.0%	
Tipo de tratamiento (quimioterapia)							
Primera línea de tratamiento	92.0%	71.4%	67.9%	67.1%	54.5%	71.4%†	
Segunda línea/recidiva	8.0%	28.6%	32.1%	32.9%	45.5%	28.6%	
Respuesta al tratamiento							
Estable	33.3%	21.4%	28.7%	18.0%	29.1%	16.7%	
Reducción parcial/completa	48.3%	57.2%	50.0%	67.4%	55.1%	79.0%	
Progresión de la enfermedad	18.4%	21.4%	21.3%	14.6%	15.8%	4.3%	
Mortalidad (todas las causas)	16.7%	17.9%	38.6%	34.3%	20.5%	20.7%	

*Valores expresados en media (DE) y porcentaje.

†Significación estadística: p < 0.05.

Discusión

En el estudio se muestran las características clínicas, los tratamientos administrados, la respuesta y la supervivencia de pacientes adultos con LLC, LDCG y LF, tres de las neoplasias hematológicas más frecuentes en la práctica clínica. A pesar de que estas enfermedades son de una importante heterogeneidad y variabilidad clínica, y presentan una baja incidencia, su inclusión conjunta en el estudio debe interpretarse como una fortaleza de éste.

La comparación de los datos epidemiológicos de la LLC y los LNH no está exenta de dificultades, puesto

que existe cierta tendencia a agrupar tipos histológicos (en especial, en el caso de los linfomas), con una gran variabilidad por zonas geográficas. La mayoría de los registros publicados proceden de la Asociación Internacional de Registros del Cáncer (IARC), que utiliza clasificaciones previas a la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Respecto a la LLC, Panovska, et al.²³, en una serie de 540 casos, obtuvieron una tasa de incidencia en el año 2006 del 5.8; Marcos-Gragera, et al.²⁴, en el Registro del Cáncer Poblacional de Gerona (1994-2001), obtuvieron una incidencia de 4.7, y para González Rodríguez, et al.³ la tasa

Tabla 6. Coste/unitario de la preparación y administración de rituximab*

Fases	Preparación†		Administración‡		Total	
	Conceptos	Tiempo§	Coste¶	Tiempo§	Coste¶	Tiempo§
R-monoterapia						
Primera línea	28.6 (10.2)	34.3	145.3 (20.1)	203.4	173.9 (16.9)	237.7
Segunda línea	30.3 (12.3)	36.4	152.5 (19.5)	213.5	182.8 (15.2)	249.9
R-combinación						
Primera línea	45.8 (14.1)	55.0	170.9 (22.1)	239.3	216.7 (17.7)	294.2
Segunda línea	48.3 (13.8)	58.0	178.1 (18.6)	249.3	226.4 (15.9)	307.3

*El coste se calculó multiplicando el tiempo por el salario equivalente del personal. No hubo diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio. En la primera perfusión del fármaco el tiempo de administración fue ligeramente superior.

†El tiempo de preparación abarca desde la extracción, dilución y mezcla hasta la conservación del preparado.

‡El tiempo de administración incluye desde la premedicación hasta el final de la perfusión intravenosa.

§Tiempo expresado en minutos.

¶Coste expresado en euros (promedio/unitario por sesión).

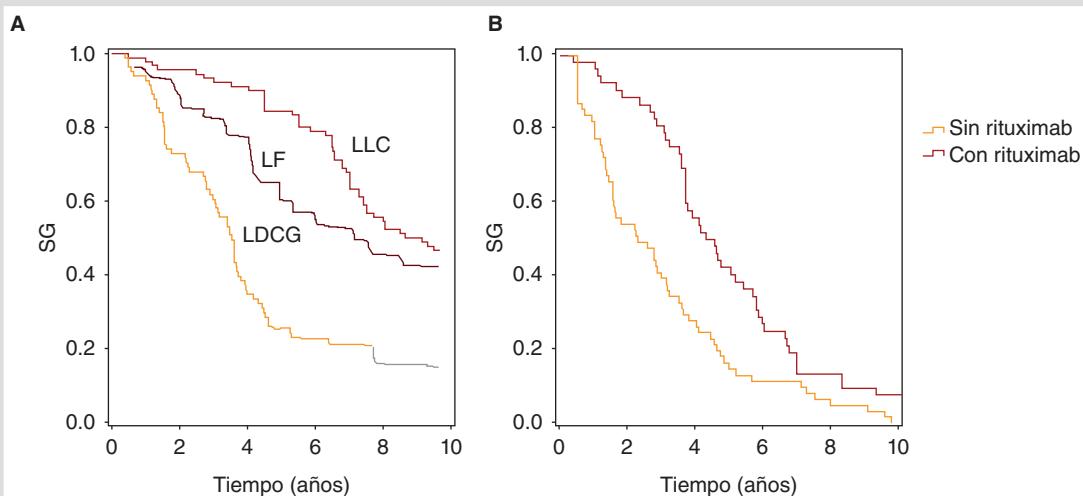


Figura 1. Curvas de SG de la serie estudiada; son de A: supervivencia según el tipo de neoplasia. B: supervivencia según el tratamiento administrado. *Los resultados por cada tipo de tumor (LLC o linfoma) fueron similares, $p < 0.05$.

ajustada fue de 3.5. En el caso del LNH, las tasas oscilan entre 4 y 8, aunque existe una mayor variabilidad. Los estudios de Bosetti, et al.²⁵ y Shankland¹¹ están dentro de estos rangos, y nuestros resultados se hallan en consonancia con estos datos²⁶.

Los grupos con LLC, LDCG y LF, en comparación con la población general, mostraron un mayor porcentaje de hombres y mayor carga de morbilidad. En la literatura consultada no hemos encontrado ninguna publicación que cuantifique la comorbilidad general de estos pacientes en un solo índice. En cambio, existen evidencias de la asociación con algunas enfermedades: así, en la LLC se describen la edad, los hombres,

la raza blanca y los antecedentes familiares de cáncer del sistema linfático, y en los LNH lo pueden ser la diabetes de tipo 1, la artritis reumatoide, el VIH (LDCG) y el virus de la hepatitis C (linfoma marginal)²⁷⁻²⁹. Los resultados del estudio sólo han conseguido una asociación con algunos de estos factores: se han obtenido antecedentes de diabetes *mellitus*, pero no específicamente del tipo 1, y, de la artritis reumatoidea, *a priori*, no se planteó obtener información. El limitado número de casos seleccionados representa una dificultad para hacer comparaciones.

La LLC, en comparación con el LDCG y el LF, presentó un menor riesgo, con una SG a los cinco años

del 84.4 versus 45.0 y 68.5%, respectivamente. Cabe destacar que, aunque en la bibliografía consultada se encuentra una gran variabilidad de resultados, la supervivencia de la serie revisada está en consonancia con la mayoría de estudios revisados. En la LLC, la guía de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)²⁷, en función del riesgo (bajo, intermedio, alto), determina que la SG es de > 10, > 8 y 6.5 años. En nuestro caso, en los estadios clínicos de alto riesgo, los resultados fueron ligeramente más bajos. Esta circunstancia podría explicarse por la existencia de factores que dificultan la respuesta normal al tratamiento (resistencia al tratamiento), la presencia de genotipos que ocasionan un peor pronóstico de la enfermedad (tiempo de doblaje de linfocitos, β_2 -microglobulina/timidina cinasa, nuevos marcadores con aberraciones del cariotipo, estado de mutación IgVH, cadenas ligeras libres en suero) u otros factores (demora diagnóstica) que pueden ocasionar un cambio en la historia natural de la enfermedad en los pacientes de alto riesgo²⁸⁻³⁰, o incluso por el bajo número de pacientes en tratamiento.

El LDCG es un LNH de fenotipo B y gran agresividad. Es frecuente en la edad adulta y representa el 80% de los linfomas agresivos. Debido a su complejidad, algunos autores recomiendan un tratamiento personalizado mediante la identificación del genotipado (biomarcadores)³¹. Nuestros resultados estarían en consonancia con el metaanálisis realizado por Feng, et al.³², en el que fueron incluidos 1,206 pacientes y la SG fue de 2.7 años en pacientes de alto riesgo. No obstante, existe una gran discordancia de resultados en la literatura consultada.

El LF se caracteriza por un curso indolente; generalmente se diagnostica en una etapa avanzada, con tiempos de supervivencia prolongados; muchos son refractarios a los tratamientos de quimioterapia, por lo que las tasas de respuesta son bajas. Las publicaciones revisadas indican que el tratamiento es muy variable e incluye opciones como la radioterapia y la quimioterapia múltiple. El resultado es muy variable, aunque los nuestros son similares a los de otros estudios revisados^{33,34}. Como ocurre con el LDCG, existe cierta necesidad de identificar biomarcadores útiles para la predicción del curso de la enfermedad. El pronóstico del LF se relaciona con el tipo, el número y la activación de células inmunes de los folículos³⁴.

En general, el rituximab (en monoterapia o en combinación), en comparación con otros tratamientos administrados, mejoró la SLP de los pacientes. A pesar de las limitaciones del estudio respecto al escaso número

de pacientes para poder analizar subgrupos específicos (primera, segunda línea de tratamiento, mantenimiento, riesgo clínico, respuesta al tratamiento, etc.) u otra serie de factores no identificados, parece ser una medida efectiva, y existen numerosas revisiones en los tres tipos de neoplasias (LLC, LDCG, LF) que así lo evidencian^{14-16,27-29,35}.

Las posibles limitaciones del estudio inciden en la tipificación de la enfermedad y el posible sesgo de clasificación de los pacientes. Por tanto, en el artículo se muestran las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, como, por ejemplo, el infraregistro de la enfermedad o la posible variabilidad de los profesionales y de los pacientes al ser un diseño observacional. No obstante, la principal limitación del estudio es el reducido número de casos en cada grupo de estudio, lo que imposibilita un subanálisis más pormenorizado, además de la falta de algunas variables no medidas que podrían estar relacionadas con los resultados obtenidos (expresiones genéticas, fenotipo, cambios de los estadios clínicos, etc.). No obstante, a pesar de sus limitaciones, constituye una aproximación a la realidad clínica que presentan estas neoplasias hematológicas en condiciones de vida real. Las futuras investigaciones harán necesario disponer de estudios de demora diagnóstica, de biomarcadores que posibiliten un mejor acercamiento a las opciones terapéuticas y de coste/efectividad en los tratamientos, además de replicar el estudio en otras organizaciones sanitarias. En conclusión, la comorbilidad asociada a estas neoplasias hematológicas es elevada. La LLC mostró una mayor supervivencia y una menor tasa de mortalidad que los LNH. El rituximab mostró una mayor SLP en estas neoplasias.

Conflictos de intereses

El estudio ha sido patrocinado por Roche Farma, sin que ello haya influido en los resultados.

Bibliografía

1. Vandenberghe P. Genetic lesions and the malignant phenotype of haematological cancers. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 2007;69(5-6):291-313.
2. Dunwell T, Hesson L, Rauch TA, et al. A genome-wide screen identifies frequently methylated genes in haematological and epithelial cancers. *Mol Cancer.* 2010;9:44.
3. González Rodríguez AP, González García E, Fernández Alvarez C, González Huerta AJ, González Rodríguez S. [B-chronic lymphocytic leukemia: epidemiological study and comparison of MDACC and GIMENA prognostic indexes]. *Med Clin (Barc).* 2009;133(5):161-6.
4. Lu K, Wang X. Therapeutic advancement of chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2012;5:55.
5. Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB. A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(8):1004-11.

6. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19(1):18-25.
7. Bazargan A, Tam CS, Keating MJ. Predicting survival in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(3):393-403.
8. Audrito V, Vaisitti T, Serra S, et al. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia offers novel therapeutic options. *Cancer Lett*. 2013;328(1):27-35.
9. Moughalian SS, O'Brien S. Adverse prognostic features in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25(8):692-9.
10. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii78-82.
11. López-González A, Sabin P, Quero C, et al. Epidemiological analysis of follicular lymphoma in Spain: Retrospective registry in 17 hospitals. 7th ECCO – 38th ESMO – 32nd ESTRO European Cancer Congress. Ámsterdam, 27 de septiembre-1 de octubre 2013. Póster 3625.
12. Leak A, Mayer DK, Smith S. Quality of life domains among non-Hodgkin lymphoma survivors: an integrative literature review. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(6):972-85.
13. Zhuang Y, Xu W, Shen Y, Li J. Fcγ receptor polymorphisms and clinical efficacy of rituximab in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(5):347-52.
14. Hagermeister F. Rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2010;70(3):261-72.
15. Casado LF, García Marco JA, Gilsanz F, et al. [Economic evaluation of rituximab added to fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Gac Sanit*. 2011;25(4):274-81.
16. García Marco JA, Giraldo Castellano P, López Jiménez J, et al. [National guidelines for the management of patients with chronic lymphocytic leukemia. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica]. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(4):175.e1-8.
17. Lamberts H, Wood M, Hofmans-Okkes IM, eds. The International Classification of Primary Care in the European Community. With a multi-language layer. Oxford: Oxford University Press; 1993.
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446-56.
19. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, 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(5):1857-61.
20. Arcaini L, Merli M, Passamonti F, et al. Validation of follicular lymphoma international prognostic index 2 (FLIPI2) score in an independent series of follicular lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2010;149(3):455-7.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
22. Weiner JP, Starfield BH, Steinwachs DM, Mumford LM. Development and application of a population-oriented measure of ambulatory care case-mix. *Med Care*. 1991;29(5):452-72.
23. Panovska A, Doubek M, Brychtova Y, Mayer J. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10(4):297-300.
24. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, et al. [Population-based incidence of lymphoid neoplasms by histological subtypes in Girona (Spain), 1994-2001]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(1):5-12.
25. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer*. 2008;123(8):1917-23.
26. Geneviève F, Delisle V, Gardembas M, Foussard C, Gardais J, Zandecki M. Chronic lymphoid hemopathies in adults: chronic lymphocytic leukaemia and the phase of dissemination of small cell lymphomas. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2001;59(4):403-15.
27. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:v150-4.
28. Charafeddine KM, Jabbour MN, Kadi RH, Daher RT. Extended use of serum free light chain as a biomarker in lymphoproliferative disorders: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(6):890-7.
29. Bazargan A, Tam CS, Keating MJ. Predicting survival in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(3):393-403.
30. Delgado J, Espinet B, Oliveira AC, et al. Chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors and therapy results. *Br J Haematol*. 2012;157(1):67-74.
31. Perry AM, Mitrovic Z, Chan WC. Biological prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Control*. 2012;19(3):214-26.
32. Feng J, Wang Z, Guo X, Chen Y, Cheng Y, Tang Y. Prognostic significance of absolute lymphocyte count at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Int J Hematol*. 2012;95(2):143-8.
33. Solal-Céliny P, Cahu X, Cartron G. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? *Int J Hematol*. 2010;92(2):246-54.
34. Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(17): 2902-13.
35. Robak T. Rituximab for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(4):503-15.