

Эффективность ритуксимабсодержащей программы R-СНОР при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Т.Д. Луцкая, А.К. Голенков, Т.А. Митина, И.В. Буравцова, Г.А. Дудина, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева, О.В. Москалец, В.В. Яздовский

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Контакты: Татьяна Дмитриевна Луцкая t.Luckaya@mail.ru

Целью настоящего исследования было оценить результаты лечения больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) по программе R-СНОР (1-я и 2-я линии терапии), включая случаи с осложненным течением заболевания. Под нашим наблюдением находилось 77 больных с ДВККЛ, 50 первичных и 27 предлеченных другими программами химиотерапии в фазе рецидива, прогрессии или резистентности к лечению. Средний возраст составил 54,1 (21–79) года. Согласно IPI у 33 (43%) больных был высокий риск неблагоприятного течения заболевания. Осложненное течение, связанное с развитием тяжелых компрессионных синдромов, потребовавших соответствующего хирургического вмешательства, было диагностировано у 45 (58,4 %) больных. Из 50 больных с первично выявленным заболеванием, у которых программа R-СНОР была первой линией терапии, объективный ответ на лечение зафиксирован у 47 (94,0 %). Полный ответ установлен у 43 (86,0 %). Доля пациентов, у которых ответ сохранялся в течение 6 мес, составила 72,0% в группе с поддерживающим лечением и 28,0% — в группе без него. Эти результаты были достигнуты при плотности индукционного периода — 0,9, которая представляла собой отношение количества курсов лечения ко времени их проведения в месяцах. Плотность индукции стандартной программы R-СНОР-21 составляет 1,4. У 27 больных с рецидивом заболевания или рефрактерных к проводимому лечению, у которых R-СНОР был 2-й или более линией терапии, объективный ответ зафиксирован у 85,1%. Плотность индукционного лечения составила 1,03. Длительность объективного ответа в течение 6 мес была у 74 % больных. Анализ концентрации Ig сыворотки 3 классов, проведенный до и после завершения индукционного периода лечения у 16 больных, показал нормальные их значения. При медиане (Me) наблюдения за больными всей группы более 24 мес 3-летняя выживаемость составила 93 %, а Me не была достигнута. У первичных больных 3-летняя выживаемость составила 100%, а у предлеченных — 80%, причем Me также не достигнута.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, ритуксимаб

The efficacy of therapy with rituximab (R-CHOP) in patients with diffuse large cells lymphoma

T.D. Lutskaya, A.K. Golenkov, T.A. Mitina, I.V. Buravtsova, G.A. Dudina, L.L. Vysotskaya, E.V. Trifonova, E.V. Kataeva, O.V. Moskalets, V.V. Yazdovskiy
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

This study aimed to evaluate treatment results in patients with diffuse large cell lymphoma (DBL CL) received R-CHOP program (as 1st and 2nd line therapy), including cases with complications. We observed 77 DBLCL patients (50 primary and 27 received other chemotherapy programs, in relapse, progression or treatment resistance phase). The median age is 54.1 years (21–79 years). 33 patients (43%) had a high risk for unfavorable disease course according to IPI. Complications associated with development of severe compression syndromes, which required the appropriate surgical intervention, was diagnosed in 45 (58.4 %) patients. From 50 primary patients received R-СНОР as the first line therapy objective treatment response was registered in 47 (94.0%). Complete response was registered in 43 (86.0%). The proportion of patients in whom response was maintained for 6 months was 72.0% in group with maintenance therapy and 28.0 % in group without it. These results were achieved when induction period density was 0.9. The last parameter is the ratio of the courses number to their time in months. The density of standard induction R-СНОР-21 is 1.4. From 27 relapse or refractory patients received R-СНОР as the second line therapy objective treatment response was registered in 85.1 % of patients. Induction period density was 1.03. The proportion of patients in whom response was maintained for 6 months was 74.0%. Three classes serum Ig concentrations analysis before and after induction period in 16 patients showed normal values. With the median (Me) follow-up time in all patients over 24 months 3-years survival was 93% and Me was not achieved. 3-years survival was 100% in primary patients and 80% in patients with previously treatment, and Me is also not achieved.

Key words: diffuse B-large cells lymphoma, rituximab

Программа R-СНОР (R — ритуксимаб, Ма6Тера) широко применяется в гематологической практике и обладает высокой эффективностью при лечении больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ). Анализ опубликованных результатов лечения большой группы больных, сформированной по неселективному принципу, показал, что объективный ответ был получен у 97 % пациентов. Сравнительный

анализ общей выживаемости (ОВ) при ДВККЛ с использованием антрациклиносодержащих программ в сочетании с ритуксимабом и без него показал преимущество сочетанного лечения: 5-летняя ОВ была 72 % и 59 % соответственно [1]. Важно подчеркнуть, что программы, содержащие ритуксимаб, были эффективны как у молодых, так и у пожилых пациентов [3, 4, 6].

Идея усиления эффективности терапевтических программ, содержащих ритуксимаб, при рецидивирующей и резистентной ДВККЛ находит свое отражение во многих опубликованных исследованиях [13].

Курсы RICE, включающие ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин и этопозид, использовали при рецидивах и рефрактерных случаях ДВККЛ [9, 11, 20]. Отмечена эффективность этой программы (RICE) у пожилых больных с агрессивной неходжкинской лимфомой. Программа R + DHAP (ритуксимаб, дексаметазон, антрациклин, цисплатин) по сравнению с DHAP была более эффективна у больных с рецидивирующей и рефрактерной ДВККЛ [13]. Повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии (ХТ) при рецидивирующей и резистентной ДВККЛ может быть достигнуто за счет сочетания ритуксимаба и инотуцимаба озогамидина (анти-CD22), ритуксимаба, меченного I-131 [10] и монотерапии леналидомидом [5].

Поддерживающая терапия ритуксимабом значительно увеличивает время до прогрессии у больных с рецидивирующей фолликулярной лимфомой, однако при ДВККЛ результаты противоречивы [16].

Улучшение отдаленных результатов лечения отмечено у больных с ДВККЛ, где программы R-CH OP сочетались с лучевой терапией (ЛТ) на вовлеченные зоны: 2-летняя выживаемость составляла 87% при сочетании R-CHOP + ЛТ и 72% — при R-CHOP без ЛТ [17], 5-летняя ОВ была 77% против 58% [12], а 10-летняя ОВ в группе сочетанной терапии составила 59%. Показано, что применение R-CHOP + ЛТ при ДВККЛ улучшает ОВ только у пожилых больных [1].

Важным для эффективности ритуксимабсодержащих программ является их переносимость. При проведении такой терапии необходимо оценивать проявления иммуносупрессивного синдрома, который развивается в результате действия ритуксимаба на CD20⁺-антителопродуценты, а также выраженность цитотоксической нейтропении [18, 19]. Частота случаев фебрильной нейтропении у больных ДВККЛ, получающих R-CHOP-21, может быть уменьшена за счет применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [8]. Снижение IgG сыворотки < 60% от нормы наблюдается при лечении лимфом ритуксимабом у 50% больных, получивших более 8 ритуксимабсодержащих циклов ПХТ. В группе больных, которым было проведено < 8 циклов лечения, снижение IgG выявлено в 11,8% случаев. Наиболее выраженный иммунодефицит с развитием тяжелых инфекционных осложнений наблюдается при лечении по программам, включающим комбинацию флударабина и ритуксимаба [7].

Таким образом, показана клиническая важность использования R-CHOP в качестве основной программы лечения ДВККЛ. Однако, несмотря на большое число публикаций по этой проблеме, терапевтические возможности этой программы изучены далеко не полностью.

В связи с этим целью настоящего исследования было оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения ДВККЛ по программе R-CHOP, включая 1-ю и 2-ю линии лечения в группах больных, сформированных по неселективному принципу, включая случаи с осложненным течением заболевания.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находилось 77 больных с ДВККЛ, которые были включены в исследование в период 2005–2010 гг. Средний возраст составил 54,1 (21–79) года, мужчин было 37, женщин — 40. Критерием включения в исследование был диагноз ДВККЛ, установленный на основании гистологического и иммуногистохимического исследований материала биопсии опухоли, при которых выявлялась экспрессия антигена CD20⁺ на клетках опухолевого инфильтрата.

Стадию болезни устанавливали согласно классификации Ann Arbor на основании данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Группу риска определяли по международному прогностическому индексу (PI). Больным с первично установленным диагнозом ДВККЛ, а также рецидивировавшим или резистентным к предшествующей ХТ, не содержащей ритуксимаб, назначали лечение по программе R-CHOP. Для оценки непосредственных результатов терапии использовали критерии эффективности В. Cheson [2]. Отдаленные результаты определяли по длительности времени без прогрессии и выживаемости. Плотность индукционного периода лечения R-CHOP оценивали по отношению количества выполненных курсов к количеству месяцев, за которые они были проведены. Состояние гуморального иммунитета оценивали у 16 больных общей группы по показателям концентрации иммуноглобулинов (Ig) сыворотки 3 основных классов турбодиметрическим методом до и после завершения индукционного периода лечения. Период индукции в 1-й и во 2-й линиях лечения включал 8 циклов R-CHOP. Рецидив заболевания диагностировали при установлении признаков возобновления опухолевого роста после достигнутого на предшествующей ХТ полного ответа. Прогрессию определяли по тем же признакам после достигнутого частичного ответа, резистентность — при отсутствии полного или частичного ответа.

Больные с объективным ответом были разделены на 2 подгруппы в зависимости от применения поддерживающего лечения ритуксимабом. В качестве поддерживающего лечения больные получали ритуксимаб в той же дозе 1 раз в 2 мес в течение 2 лет.

Результаты

Среди 77 больных ДВККЛ, включенных в исследование, показала, что III и IV стадии болезни были диагностированы у 50% пациентов. Согласно PI

Таблица 1. Случаи с осложненным течением ДВККЛ

Общее число больных	Осложненное течение			
	Число больных	Синдром	Лечение синдрома	Число больных (%)
77	45 (58,4%)	Кишечная непроходимость	Гемиколонэктомия	6 (13,3%)
		Синдром сдавления верхней полой вены	Торакотомия	16 (35,5%)
		Поражение перикарда	Удаление перикарда	3 (6,6%)
		Сдавление трахеи	Трахеостомия	7 (15,5%)
		Поражение щитовидной железы	Экстирпация	5 (11,1%)
		Желудочное кровотечение	Резекция желудка	6 (13,3%)
		Нижняя параплегия с нарушением тазовых органов	Ляминэктомия с удалением экстрадуральной опухоли, интратекальное введение цитозара	2 (4,4%)

Таблица 2. Показатели эффективности 1-й линии лечения больных ДВККЛ по программе R-CHOP

Число больных	Возраст	Пол, М/Ж	Ответ по В. Cheson [2]					Длительность ответа (6 мес)		Плотность, количество курсов/мес
			ПО	НПО	ЧО	СБ	ПБ	ПТ	БПТ	
50	52,2 (21–79)	26/24	43 (86,0%)	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	2 (4%)	36 больных (72,0%)	14 больных (28,0%)	8,0/8,7 0,9
			94,0% — ОО							

Примечание (здесь и далее): ПО — полный ответ; НПО — неподтвержденный полный ответ; ЧО — частичный ответ; ПО + НПО + ЧО — объективный ответ (ОО); СБ — стабилизация болезни; ПБ — прогрессия болезни; ПТ — поддерживающая терапия; БПТ — без поддерживающей терапии.

Таблица 3. Показатели эффективности 2-й линии лечения больных ДВККЛ по программе R-CHOP

Число больных	Возраст	Пол, М/Ж	Характеристика предлеченности (количество курсов/мес)	Показатели ответа по В. Cheson [2]					Длительность ответа (6 мес)		Плотность, количество курсов/мес
				ПО	НПО	ЧО	СБ	ПБ	ПТ	БПТ	
27	56,1 (26–78)	11/16	5,9 (5–8)	14 (51,8%)	2 (7,4%)	7 (25,9%)	1 (11,1%)	3 (3,7%)	20 боль- ных (74,0%)	7 боль- ных (25,9%)	8,0/7,9 1,01
				85,1% — ОО							

в 43 % случаях был высокий риск неблагоприятного течения заболевания. Осложненное течение (табл. 1), связанное с развитием тяжелых компрессионных синдромов, потребовавших соответствующего хирургического вмешательства, было диагностировано у 45 (58,4%) больных.

У 50 больных с первично выявленным заболеванием, у которых программа R-CHOP была 1-й линией

терапии, объективный ответ на лечение зафиксирован в 47 (94,0%), а полный ответ установлен в 43 (86,0%) случаях.

Длительность ответа в течение 6 мес составила 72,0 % в группе с поддерживающим лечением и 28,0 % — в группе без него. Эти результаты были достигнуты при плотности индукционного периода — 0,9 (табл. 2). В то же время рекомендованная плот-

Таблица 4. Характеристика ответа на терапию по программе R-CHOP (1-я линия) у 50 первичных больных ДВККЛ в зависимости от плотности лечения в индукционном периоде

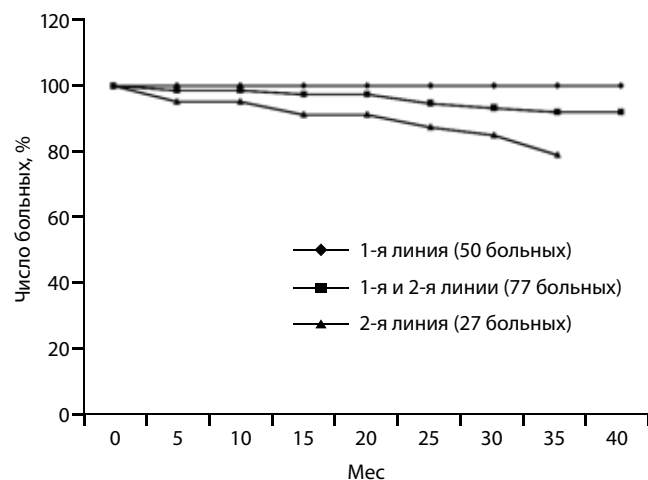
Число больных (подгруппы)	Плотность лечения относительно средней (0,9)	Показатели ответа по В. CHESON [2]				
		ПО	НПО	ЧО	СБ	ПБ
27 (1-я)	0,9 (0,9—1,14)	18 (66,7 %)	2 (7,4 %)	3 (11,1 %)	2 (7,4 %)	2 (7,4 %)
		85,1 % — ОО				
23 (2-я)	< 0,9 (0,8—0,9)	14 (60,9 %)	3 (13,0 %)	1 (4,3 %)	2 (8,7 %)	3 (13 %)
		78,3 % — ОО				

Таблица 5. Характеристика ответа на терапию R-CHOP (2-я линия) у 27 больных ДВККЛ в зависимости от плотности лечения в индукционном периоде

Число больных подгруппы	Плотность лечения относительно средней (0,9)	Показатели ответа по В. CHESON [2]				
		ПО	НПО	ЧО	СБ	ПБ
17 (1-я)	> 0,9 (0,9 – 1,15)	8 (47,1 %)	1 (5,9 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	2 (11,8 %)
		76,5 % — ОО				
10 (2-я)	< 0,9 (0,6—0,9)	4 (40,0 %)	1 (10,0 %)	2 (20,0 %)	2 (20,0 %)	1 (10,0 %)
		70,0 % — ОО				

ность индукции стандартной программы R-CHOP-21 равна 1,4.

Из 27 больных с рецидивом заболевания или рефрактерных к проводимому лечению, у которых R-CHOP применяли в качестве не 1-й линии терапии (табл. 3), объективный ответ зафиксирован у 23 (85,1 %).



Показатели выживаемости пациентов ДВККЛ, леченных по программе R-CHOP

Плотность индукционного лечения составила 1,03. Длительность объективного ответа в течение 6 мес была у 74% пациентов. В этой группе поддерживающее лечение проводили всем больным.

Для оценки непосредственных результатов лечения 50 больных, где R-CHOP применялся в качестве 1-й линии лечения, было выделено 2 подгруппы в зависимости от средней плотности лечения (табл. 4).

В 1-й подгруппе (27 больных), где плотность лечения была выше средней (0,9), число объективных ответов составляло 85,1%, что практически не отличалось от 2-й подгруппы из 23 больных (78,3%), где плотность лечения была ниже средней.

Такой же анализ был проведен в группе из 27 предлеченных больных, получавших R-CHOP в качестве 2-й линии лечения (табл. 5). В 1-й подгруппе (17 больных), где плотность лечения была выше средней (0,9), число объективных ответов составляло 76,5% (полных — 47,1%), что мало отличалось от 2-й подгруппы (10 больных) с меньшей плотностью лечения, где число объективных ответов составило 70,0% (полных — 40%). При исследовании концентрации 3 классов Ig получены нормальные значения.

При анализе отдаленных результатов лечения общей группы (77 больных) (см. рис.) было установлено,

что 3-летняя выживаемость составляла 93%, включая время предлечения другими противоопухолевыми программами больных, получивших R-СНОР в качестве 2-й линии лечения.

Трехлетняя выживаемость 50 первичных больных, где R-СНОР был применен в качестве 1-й линии терапии, составила 100%.

В группе больных, получивших R-СНОР как терапию 2-й линии, 3-летняя выживаемость составляла 80% (включая время предлечения). Во всех группах больных Me не достигнута, а Me наблюдения составляла 24 мес.

Обсуждение

В результате формирования исследования больных с ДВККЛ по неселективному принципу возникли предпосылки, позволяющие получить дополнительную информацию об эффективности программы R-СНОР. Исследуемая группа характеризовалась тяжелым течением, которое подтверждали на основании стадирования с использованием рентгеновской компьютерной томографии и МРТ, показателя IPI, наличия компрессионных осложнений, потребовавших у 45 больных хирургического вмешательства. Анализ показал, что фактическая длительность индукционных циклов R-СНОР терапии была индивидуальной у каждого больного.

В качестве фактора, позволяющего провести оценку эффективности лечения, был использован показатель плотности индукции, представляющий собой отношение количества R-СНОР курсов к длительности индукционного периода, выраженного в месяцах. Индукционный период включал в себя проведение 8 курсов R-СНОР.

Анализ подгрупп больных, получавших 1-ю и 2-ю линии терапии R-СНОР, разделенных по средней плотности, показал, что не было различий в количестве полных и частичных ответов на лечение. Это

означает, что колебания интенсивности плотности лечения в индукции в пределах 0,8–1,14 курс/мес для 1-й линии и 0,6–1,15 курс/мес — для 2-й линии R-СНОР не оказывали влияния на качество противоопухолевого ответа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что колебания длительности цикла R-СНОР в указанных пределах показателей плотности лечения не влияли на противоопухолевую фармакодинамику программы.

Следует отметить, что эффективность R-СНОР терапии в 1-й линии с получением объективного ответа зафиксирована в 94% случаев, а во 2-й линии терапии этот показатель был равен 85,1%. Результаты сопоставимы с данными литературы [18].

Поддерживающая терапия ритуксимабом у больных с объективным ответом, получавших 1-ю линию R-СНОР, увеличивала число больных в ремиссии продолжительностью 6 мес (72,0% против 28,0%).

При Me наблюдения за больными всей группы более 24 мес важно подчеркнуть, что 3-летняя выживаемость была 93%, а Me этого показателя не достигнута. У первичных больных 3-летняя выживаемость составила 100%, а у предлеченных — 80%, причем Me также не достигнута.

Полученные результаты не дают оснований для констатации отчетливого иммуносупрессивного действия 8 курсов R-СНОР и поддерживающей терапии ритуксимабом. Об этом свидетельствует отсутствие достоверных различий концентрации Ig в сыворотке, которые определяли до и после лечения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что программа R-СНОР обладает хорошим противоопухолевым ресурсом даже у больных с осложненным течением, высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Данная программа может быть применена в качестве основного лечения первичных больных ДВККЛ, а также в случаях развития рецидивов и при рефрактерном течении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chesquieres H., Ferlay C., Derbel O. et al. Improvement of outcome in diffuse large B-cell lymphoma after introduction of rituximab in combination with chemotherapy, evaluation in daily practice in a cohort of 410 patients treated at a single institution between 1996 and 2008. *Haematologica* 2010;95(s2):281.
2. Cheson B.D., Hosing S.J., Coffer B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkins lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1244–53.
3. Chiappella A., Cabras M.G., Liberati A.M. et al. Long-term outcome of 309 young patients with untreated diffuse B-cell lymphoma at poor prognosis: a pooled analysis from Gimullel and intergruppo italiano linfomi. *Haematologica* 2010;95(s2):279.
4. Coiffier B., Lepage E., Briere J., Herbrecht R., Tilly H., Bouabdallah R. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
5. Czuczman M., Vose J., Zinzani P.L. et al. Lenadomide monotherapy is clinical active patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. A pooled analysis of data from 2 phase studies(NHL-002/003). *Haematologica* 2010;95(s2):238.
6. Feugier P., van Hoor A., Sebban C., Solal-Celigny P., Bouabdallah R., Ferme C. et al. Long-term of the R-CHOP Study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin Oncol* 2005; 23:4117–26.
7. Filanovsky K., Shvidel L., Shtalrid M., Duek A. et al. Hypogammaglobulinemia and non-neutropenic infection after chemotherapy combined with rituximab. Predictive factors and clinical significance. *Haematologica* 2008;93(s1):104.
8. Haioun C., Jaeger U., Lugtenburg P., Rossi F., Salar A. et al. Risk of febrile

- neutropenia and use of G-CSF primary prophylaxis in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving R-CHOP-21. *Haematologica* 2008;93(1):105; abstr. 0258.
9. Herishanu Y., Terstman S., Perri C., Gipsstein L., Ben-Tal O., Polliack A. et al. The combination of Rituximab, Etoposide, Ifosmide, and Carboplatin (RICE) is safe and effective salvage therapy for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2005;90:999.
10. Kang H.J., Lim S.M., Choi C.W., Lee S.S., Na I.I., Ryoo B.Y. et al. Repeated radioimmunotherapy (RIT) with I-131 rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma; preliminary results. *Haematologica* 2008;93(s1):100.
11. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D., Portlock C., Straus D., Noy A. et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684–8.
12. Munoz N., Gonzalez-Bucree E. et al. Primary nodal diffuse large B-cell lymphoma stage I-II. Clinicobiological features and prognostic factors experience in a single institution. *Haematologica* 2010;95(s2):622.
13. Mey U.J., Olivieri A., Orlopp K.S., Rabe C., Strehl J.W., Gorschluer M. et al. DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; a matched-pair analysis. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2558–66.
14. Pugno P., Chiappella A., Bello M. et al. The outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP is not predict by interim evaluation of 18 FDG-position emission tomography or computed tomography (PET). *Haematologica* 2010;95(s2):285.
15. Prochazka V., Treny M., Pytlik R. et al. Clinical findings and treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: the analysis of the 1425 patients included in Czech lymphoma project. *Haematologica* 2010;95(s2):279.
16. Salar A., Saumell S., Pedro C., Alvarez-Larran A., Gimeno E., Abella E. et al. Rituximab maintenance significantly prolongs time to progression in patients with relapsed follicular lymphoma and also achieves a long term disease control in De Novo follicular lymphoma. *Haematologica* 2008;93(s1):110; abstr. 0271.
17. Sikder A., Dhakaj S., Kelly J. et al. Early stage diffuse large B-cell lymphoma in the R-CHOP Era: Does involved field radiation therapy (IFRT) impact outcome? *Blood* 2007;110(s11):1006a.
18. Todd T., Karanth M., Jackson D. et al. Tolerance of R-CHOP-21 for diffuse large B-cell lymphoma in an unselected population and impact of dose reduction on outcome. *Haematologica* 2010;95(s2):282.
19. Verhoef G., Dang N., Smith M., Offer F. et al. Anti CD-22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin (CMC-544) plus rituximab: clinical activity in patients with relapsed or refractory follicular or aggressive lymphoma. *Haematologica* 2010; 95(s2):238.
20. Zelenetz A.D., Hamlin P., Kewalramani T., Yahalom J., Nimer S., Moskowitz C.H. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE) based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 1:i5–10.