

단일기관에서 경험한 미만성 거대 B 세포 림프종의 Rituximab 사용후 향상된 치료효과

김자경, 김양수

고신대학교 의과대학 내과학 교실

Improved Therapeutic Outcomes of Diffuse Large B cell Lymphoma after Introduction of Rituximab in a Single Institution

Ja-Kyung Kim Yang-Soo Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Diffuse large B cell lymphoma(DLBCL) is the most common type of non Hodgkin lymphoma and its prevalence is recently increasing . Rituximab combined chemotherapy is proved to be a standard treatment of DLBCL, and patients treated with Rituximab combined chemotherapy are known to have more longer survival than patients with chemotherapy alone. This study was performed retrospectively to compare the survival rates of Rituximab combined chemotherapy with those of chemotherapy only at the single institution.

Patients and Methods : From Sep 2001 to Feb 2008, DLBCL patients were newly diagnosed at the department of hemato-oncology at the Kosin University Gospel Hospital and they were included in this study. The median age of all the 73 patients was 53 years old(range 23-81 years). All the patients were divided into the Rituximab-combined CHOP(cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, prednisone) group(n=35) and CHOP only(n=38). The chemotherapeutic drugs and cycles were the same in patients of both groups. We analyzed the results of complete response(CR) rate, relapse free survival(RFS), and overall survival(OS) between the two groups. We, also, compared the results of survival rate according to international prognostic index (IPI).

Results : CR rate was higher in R-CHOP group than in CHOP group(97.1% vs 76.3%, p=0.01). Two years RFS rate was higher in R-CHOP group than in CHOP group(95.8% vs 65.5%, p=0.005). And 2 year OS rate was higher in R-CHOP group than in CHOP group(85.8% vs 65.8%, p=0.071).

Conclusion : In patients with DLBCL, CR rate, and 2 year RFS and OS rates were significantly higher in R-CHOP group than in CHOP group. Long term follow-up are needed to confirm these results.

Key words : Diffuse larg B cell lymphoma (DLBCL), Rituximab, RFS, OS

서론

미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL; diffuse large B cell lymphoma)은 비 호지킨 림프종의 가장 흔한 유형으로서 최근 한국을 포함한 아시아 지역에서 발생 빈도가 증가 추세를 보이고 있다. DLBCL은 공격적인 임상적 특징을 보이며, 항 CD20 단일클론성 항체인 Rituximab이

개발되기 전까지 표준 항암화학요법으로 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone)을 이용한 치료가 주를 이루었고, 완치율은 30-40%정도로 낮았다.¹⁾ 그러나, 최근 Rituximab이 개발되어 사용된 이후 CD20 양성을 보이는 B 세포 림프종에서 현저한 치료 효과의 향상을 이루게 되었다. 특히 DLBCL에서 Rituximab과 CHOP의 병합요법에 의해 반응율, 병의 진행까지의 시간과 전체 생존율에서 기존의 표준치료인 CHOP보다 현저한 향상을 보여주었다.²⁾

저자들은 하나의 단위 기관인 고신대학교 복음병원에서 DLBCL의 치료로 Rituximab과 CHOP의 병합요법이

교신저자 : 김 양 수

주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지

고신대학교 의과대학 내과학 교실

TEL : 051-990-6289

동일 의료기관의 동일 의료진에 의해 시행되어진 CHOP 만 사용한 것과 비교했을 때 치료효과 및 생존율에 향상에 미치는 영향을 분석하고, 국제예후색인 점수(IPI score ; International Prognostic Index score)의 차이에 따른 생존율의 차이를 후향적으로 조사하기 위해 본 연구를 시행하게 되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 9월부터 2008년 2월까지 고신대학교 복음병원 혈액종양내과에서 새롭게 진단된 DLBCL 환자 73명을 대상으로 하였으며, 환자들의 연령은 23세에서 81세 사이였다. 환자들의 병기 결정은 컴퓨터 단층촬영, 골수 검사와 양전자방출단층 컴퓨터 촬영(PET-CT)의 결과를 근거로 하였고, 모두 DLBCL로 진단된 환자로 이전에 항암화학요법을 받은 과거력이 없는 환자들을 대상으로 하였다. 항암화학요법 이외의 방사선 치료 등의 보조적 치료가 이루어진 환자들도 대상에서 제외시켰다. R-CHOP으로 치료한 환자 35명과 CHOP만으로 치료한 환자 38명의 두 군으로 나누었으며, 모두 3회 차 이상의 항암화학요법을 시행 받았다. 초기 치료로 CHOP 이외의 항암화학요법을 시행한 환자들과 치료 도중 3회 차 이상 항암화학요법을 시행하지 못한 환자들은 연구에서 제외시켰다. 연구의 평균 추적 기간은 2년 10개월이었으며, 범위는 3개월에서 6년 10개월이었다.

2. 연구방법

Rituximab + CHOP 군 (R-CHOP)

2004년 8월부터 2008년 2월까지 고신대학교 복음병원 혈액종양내과에서 DLBCL로 새롭게 진단된 환자 43명 중 35명(연령은 23세에서 81세 사이)만 분석되었고, 제외된 8명은 이전에 항암화학요법을 시행한 병력이 있거나, 다른 악성종양이 동반되어 있거나, 또는 항암화학요법을 3회 차 이상 시행하지 못하였으므로 제외되었다. 35명의 모든 환자들은 다른 악성종양이나 심각한 기저질환이 없는 환자였었고, 환자들 모두 3회 차 이상의 항암화학요법(R-CHOP)을 시행 받았다. DLBCL의 진단은 조직검사로 확진 되었고, 각 환자들의 병기, 활동지수, 골수 외 침범 소견, 나이, LDH 등 예후와 관련이 있다고 알려져 있는 인자들에 대해서도 분석하였다. 환자들에게 사용된 항암제

의 용량은 Rituximab은 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 을 매 3주마다 다른 항암제들을 투여하기 전날 정맥 투여하였으며, 항암제 cyclophosphamide는 $750\text{mg}/\text{m}^2$, adriamycin $50\text{mg}/\text{m}^2$, vincristine $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 을 매 3주마다 항암제 투여 첫날 한 번씩만 정맥투여 하였다. 그리고 prednisone은 100mg 을 매 3주마다 항암제 투여 첫날부터 5일 동안 경구투여 하였다.

CHOP 군 (CHOP)

2001년 9월부터 2004년 10월까지 새롭게 진단된 DLBCL 환자 45명중 다른 악성종양이나 심각한 기저질환이 없는 환자 38명을 대상으로 하였으며, 연령은 24세에서 78세 사이였으며, 진단방법과 예후 인자 분석 등은 R-CHOP 군과 동일한 방법을 사용하였으며, 항암제의 용량과 투여 방법도 Rituximab을 사용하지 않은 것 외에는 동일하였다.

3. 통계적 분석

자료의 통계분석은 SPSS 통계 프로그램을 사용하였으며, 연속 변수는 중앙값과 상한, 하한 범위로 표시하였고, 비연속 변수는 빈도수와 퍼센트로 나타내었다. R-CHOP과 CHOP의 생존율의 분석함에 있어 분석에서는 나이, 병기, 활동지수 등을 포함한 임상적 인자들의 생존율과의 인과 관계를 보기 위해 카이제곱 검사를 사용하여 분석하였고, 완전 반응을(CR ; complete response)을 분석하기 위해서도 카이제곱을 이용하였다. 전체 생존율(OS rate ; overall survival rate)의 정의는 조직학적으로 DLBCL로 진단된 날로부터 사망하거나, 마지막 생존을 확인한 날까지로 하였으며, 무재발생존율(RFS rate ; relapse free survival rate)의 정의는 치료후 완전반응을 보인 시점부터 재발하거나, 사망한 날까지로 하였다. OS과 RFS은 Kaplan-Meier를 이용하여 분석하였다. 다변량 분석에서는 CR은 로짓 회귀분석을 사용하였고, OS과 RFS은 COX 회귀모형을 사용하여 분석하였다.

결 과

대상 환자의 임상적 특징

대상 환자는 총 73명으로, 남자가 46명으로 63%, 여자는 27명으로 37%를 차지하였다. 두 군 간의 임상적 특징에서 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 각 환자들의 예후인자로 알려진 병기, 활동지수, 골수 외 침범 소견, 나이, LDH에 있어서도 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

Table 1. Patient characteristics between R-CHOP group and CHOP group

Variable	CHOP group (%)	R-CHOP group (%)	P value
Age, years			
Median age (range)	48 (24-78)	55 (23-81)	
<60	28 (73.7)	21 (60)	0.214
≥60	10 (26.3)	14 (40)	
Sex			
Male	25 (65.8)	21 (60.0)	0.609
Female	13 (34.2)	14 (40.0)	
PS			
0-1	12 (31.6)	13 (37.1)	0.617
≥2	26 (68.4)	22 (62.9)	
LDH			
Normal	21 (55.3)	17 (48.6)	0.567
High	17 (44.7)	18 (51.4)	
Stage			
1-2	19 (50.0)	17 (48.6)	0.903
3-4	19 (50.0)	18 (51.4)	
Extramedullary involvement			
0-1	26 (68.4)	23 (65.7)	0.806
≥2	12 (31.6)	12 (34.3)	
IPI			
Low	14 (36.8)	11 (31.4)	0.751
Intermediate	14 (36.8)	12 (34.3)	
High	10 (26.3)	12 (34.3)	
BM involvement			
No	35 (92.1)	31 (90.4)	0.608
yes	3 (7.9)	4 (11.4)	

R-CHOP : Rituximab combined chemotherapy, PS : performance status, IPI : international prognostic index, BM : bone marrow

치료 효과

CR rate 은 R-CHOP 군이 CHOP 군보다 높은 결과를 보였다(97.1% vs 76.3%, $p=0.01$). 2년 RFS rate 은 현저하게 R-CHOP 군이 CHOP 군보다 높았고(95.8%와 65.5%, $p=0.005$), 2년 OS rate 도 R-CHOP 군에서 CHOP 군보다 높은 결과를 보여주었다(85.8% 와 65.8%, $p=0.071$) (Table 2).

환자의 나이도 CR과 OS에 통계적으로 유의하게 영향을 미치는 것으로 확인되었고, LDH가 정상보다 높을수록 CR rate가 낮고, OS도 낮게 나타남을 확인하였다. IPI score 역시 기존의 많은 문헌들에서 보고한 바와 마찬가지로 OS에 미치는 영향이 통계적으로 유의함을 보여주었다(Table 2).

다변량 분석의 결과에서는 CR과 OS의 경우 나이, LDH 정도, Rituximab의 사용여부가 통계적으로 유의하게 영향을 미치는 것을 알 수 있었고, RFS의 경우 Rituximab만이 통계적으로 유의하게 영향을 미침을 알 수 있었다(Table 3).

Table 2. The outcome of the patients treated with Rituximab combined chemotherapy

variable	CR	P value	2-y OS	P value	2-y RFS	P value
R-CHOP	97.1%(34/35)	0.01	85.8%	0.071	95.8%	0.005
CHOP	76.3%(29/38)		65.8%		65.5%	
Age						
<60	91.8%(45/49)	0.049	84.1%	0.003	80%	0.774
≥60	75.0%(18/24)		50.9%		78.8%	
Sex						
Male	89.1%(41/46)	0.359	74.0%	0.369	80.7%	0.775
Female	81.5%(22/27)		73.0%		77.6%	
PS						
0-1	96.0%(24/25)	0.082	83.5%	0.203	91.3%	0.084
≥2	81.3%(39/48)		69.7%		71.0%	
LDH						
Normal	97.4%(37/38)	0.004	88.3%	0.007	79.5%	0.901
High	74.3%(26/35)		60.2%		80.8%	
Stage						
1-2	91.7%(33/36)	0.188	78.2%	0.216	86.3%	0.228
3-4	81.1%(30/37)		69.1%		72.3%	
Extramedullary Involvement						
0-1	89.8%(44/49)	0.215	74.9%	0.677	81.8%	0.593
≥2	79.2%(19/24)		70.6%		74.3%	
IPI						
Low	96.0%(24/25)	0.063	82.5%	0.003	85.9%	0.308
Intermediate	88.5%(23/26)		83.8%		77.4%	
High	72.7%(16/22)		45.8%		55.5%	

CR : complete response, OS : overall survival, RFS : relapse free survival, R-CHOP : Rituximab combined chemotherapy, PS : performance status, IPI : international prognostic index

Table 3. Multivariate analysis of Rituximab combined chemotherapy

	Variable	Hazard ratio	95% CI	P-value
CR	Age			
	Year, <60 vs. ≥60	13.787	1.366-139.182	0.026
	LDH			
	Normal vs high	33.884	2.330-492.796	0.010
	R-CHOP vs CHOP	0.018	0.001-0.313	0.006
OS	Age			
	Year, <60 vs. ≥60	0.0202	0.078-0.524	0.001
	LDH			
	Normal vs high	0.271	0.102-0.719	0.009
	R-CHOP vs CHOP	4.338	1.374-13.692	0.012
RFS	R-CHOP vs CHOP	10.748	1.375-84.011	0.024

CI : confidence interval, CR : complete response, OS : overall survival, RFS : relapse free survival, R-CHOP : Rituximab combined chemotherapy

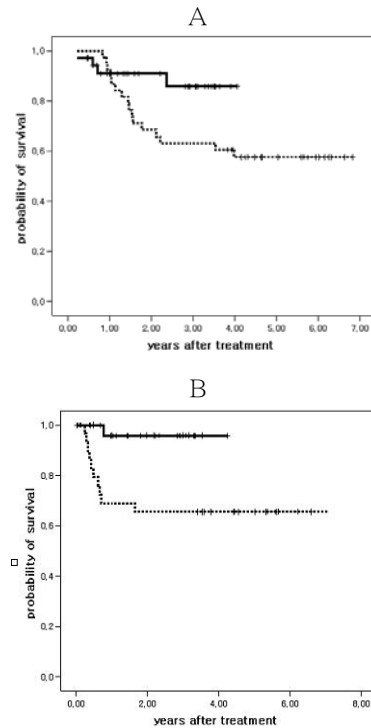


Fig. 1. Curves for (A) overall survival, (B) relapse-free survival according to Rituximab combination chemotherapy. Solid lines represent the R-CHOP group and dotted lines the CHOP group

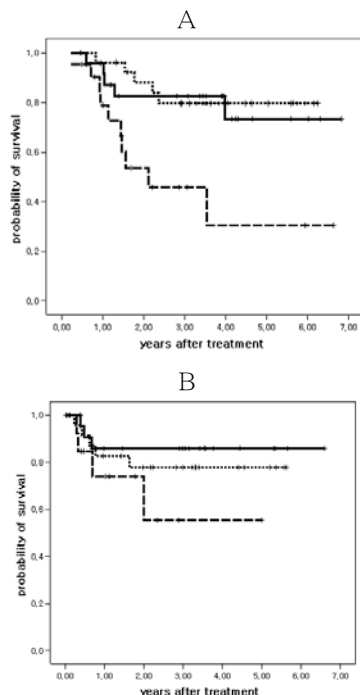


Fig. 2. Curves for (A) overall survival, (B) relapse-free survival according to IPI score. Solid lines represent the low risk group, dotted lines intermediate group and dashed lines the high risk group

고 찰

Rituximab은 CD20에 결합하는 단일 클론성 항체로서 CD20 양성을 보이는 B 세포 비 호지킨 림프종의 치료에 효과적이라는 것이 밝혀졌고, Rituximab이 림프종 세포에 세포독성을 나타내는 기전에 대해 아직까지 정확하게 알려져 있지는 않지만, 몇 가지 가능성들이 제시되어 왔다.^{2,3)} 항체의존 세포독성기전(ADCC; antibody-dependent cellular cytotoxicity)으로 알려진 것이 있는데, 이는 세포독성의 기능을 가지는 면역세포에서 표현되는 Fc γ 수용체에 항체가 결합함으로써 세포탐식 또는 세포독성 과립의 분비에 의해 Rituximab이 결합된 세포가 파괴된다는 이론이고,⁴⁾ 또 다른 기전으로 Rituximab이 세포를 파괴시키는 보체를 활성화 시키고 보체의존 세포파괴(CDC; complement-dependent cytotoxicity) 작용을 강화하여 림프종의 치료효과를 나타낸다는 것이다.⁵⁾ 그리고 Rituximab이 CD20에 결합한 이후 세포내 신호전달 체계를 작동시켜 직접적인 세포사멸을 유도한다는 이론이 있다.⁶⁾ 한편, Manches 등⁷⁾에 의해서 이런 기전들은 림프종 세포주에서 실험적으로 증명되었다.

DLBCL 환자에서 Rituximab을 포함한 항암화학요법이 생존율의 향상을 보였다는 결과는 현재까지 많은 연구기관에서 보고한바 있었다. Sehn 등⁸⁾은 DLBCL 환자를 대상으로 CHOP과 R-CHOP을 사용한 후 두 군의 생존율을 비교하였는데, CHOP 군과 R-CHOP 군에서 2년간 무병생존율(PFS; progression free survival)이 각각 51% 대 69%였고, 2년간 전체 생존율은 각각 52% 대 78%로 R-CHOP을 사용한 군에서 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보여주었다. MabThera International Trial(MInT) Group에서도 좋은 예후가 예상되는 18-60세의 젊은 연령의 DLBCL 환자를 대상으로 Rituximab을 사용한 군과 사용하지 않은 군에서의 생존율을 비교하였는데, Rituximab을 사용한 군에서 통계적으로 유의하게 생존율의 향상을 보여주었다.⁹⁾ 한편, Coiffier 등¹⁰⁾에 의해서는 고령의 DLBCL 환자에서 Rituximab 병합 항암화학요법의 효과를 연구하기 위해 R-CHOP 사용군과 CHOP만 사용한 군을 비교하였는데, 치료 후 완전반응을 보인 경우가 각각 76% 대 63%로 통계적으로 유의하게 R-CHOP 군에서 좋은 치료 반응을 보여주었고, 2년간 무 재발 생존율(EFS; event free survival)은 각각 57% 대 38%였고, 전체 생존율(OS; overall survival)은 각각 70% 대 57%로 Rituximab을 포함한 항암화학요법을 시행한 군에서 통계

적으로 유의하게 생존율의 향상을 보여주었다. 그 외에도 Feugier 등¹¹⁾에 의한 GELA 그룹(Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte)과 Habermann 등¹²⁾에 의한 연구에서도 동일하게 고령의 DLBCL 환자를 대상으로 Rituximab을 사용한 군에서 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보여 주었다. 저자들의 연구결과에서도 CHOP 군에 비해 R-CHOP 군의 완전 반응율(CR rate)과 2년 무재발생존율(RFS rate)에서 유의하게 향상된 결과를 나타내었고, 2년 전체생존율도 통계적으로 유의하진 않지만, CHOP 군에 비해 높은 것으로 확인되었다. 그런데, 이 연구에서 2년 무재발생존율(RFS rate)이 2년 전체생존율(OS) 보다 높게 나온 결과를 보여주고 있는데, 이는 대상 환자수가 적었다는 것과, R-CHOP 군의 몇몇 경우에서 CR에 도달하지 못한 경우들이 있었고 이들이 2년이상 생존하지 못함으로 인해 2년 OS 이 RFS 보다 낮은 수치를 보인 것으로 생각된다.

한편, DLBCL에서 예후인자로 IPI(International Prognostic Index)가 적용되고 있으며, 이에 대해 Ngo 등¹³⁾은 CHOP만 사용한 군과 R-CHOP을 사용한 군의 생존율과 IPI의 예후인자로서의 유용성에 대해 평가하였는데, CHOP 단독 사용한 군에서는 IPI가 예후인자로 유용하였으나, R-CHOP 군에서는 IPI가 이롭지 못했고, 단지 남성과 질환의 병기만이 생존율과 관련성을 가진다고 보고하였다. Ko 등¹⁾도 IPI 점수에 따른 R-CHOP을 사용한 군과 CHOP 단독만을 사용한 군에서 생존율을 비교하였는데, IPI 점수가 낮은 저 위험 군에서는 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이가 없었고, IPI 점수가 높은 고 위험 군에서 R-CHOP군이 CHOP군보다 생존율의 향상을 보여 Rituximab이 고 위험 환자들에게서 생존율의 향상을 보일 수 있음을 확인시켰다. 본 연구에서도 역시 IPI 점수는 완전 반응율(CR rate)과 2년 전체 생존율(OS)에서 유의하게 생존율의 향상을 보였으나 현재까지 예후 평가에 중요한 요소가 되는 것으로 알려져 있는 요인들 중 나이와 LDH 를 제외한 PS, Stage, Extramedullary involvement에서는 유의한 생존율 향상의 결과를 얻지 못하였다. 이는 이 연구가 전체 대상 환자의 수가 적었다는 것과, 후향적 연구라는 점에서 정확한 기록이 부족했기 때문으로 생각된다.

결론

DLBCL은 비 호지킨 림프종 중에서 가장 흔한 림프종으로 현재 전 세계적으로 증가추세에 있다. 하지만, Rituximab이 개발된 이후 이전의 CHOP만 단독으로 사용했을 때보다 유의한 생존율의 향상을 보여 현재 R-CHOP가 표준치료로 받아들여지고 있으며, 고신대학교 복음병원에서도 새롭게 진단된 DLBCL 환자들을 대상으로 연구했을때 CR, RFS 과 OS 에서 R-CHOP 군이 CHOP 군에 비해 유의하게 향상된 치료효과를 보여주었다. 또한 미만성 거대 B 세포 림프종의 경우 환자의 예후에 영향을 미치는 것으로 알려진 것들이 많이 있는데, 역시 저자들이 연구한 환자들의 결과에서도 나이, LDH 정도, 활성도 정도와 환자의 병기 등이 CR, OS, RFS에 통계적으로 유의하게 영향을 미치는 것을 알게 되었다. 앞으로 Rituximab의 치료효과와 생존율에 미치는 영향에 대해 더 정확한 결과를 얻기 위해서는 더 많은 수의 연구 대상이 필요하며, 5년 이상의 장기간의 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

- 1) Ko YH, Kim CW, Park CS, Jang HK, Lee SS, Kim SH, Ree HJ, Lee JD, Kim SW, Huh JR: REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American lymphoma. Cancer 83(4):806-812, 1998
- 2) Bello C, Sotomayor EM: Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: rituximab and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 233-242, 2007
- 3) Smith MR: Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. Oncogene 22(47):7359-7368, 2003
- 4) Flieger D, Renoth S, Beier I, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf I: Mechanism of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD20-expressing lymphoma cell lines. Cell Immunol 204(1):55-63, 2000
- 5) Harjunpää A, Junnikkala S, Meri S: Rituximab (anti-CD20) therapy of B-cell lymphomas: direct complement killing is superior to cellular effector mechanisms. Scand J Immunol 51(6):634-641, 2000
- 6) Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B: Inhibition of interleukin 10 by rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. Clin Cancer Res 7(3):709-723, 2001

- 7) Manches O, Lui G, Chaperot L, Gressin R, Molens JP, Jacob MC, Sotto JJ, Leroux D, Bensa JC, Plumas J: In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 101(3):949-954, 2003
- 8) Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD, Connors JM: Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 23(22):5027-5033, 2005
- 9) Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trnny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M MabThera International Trial Group: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7(5):379-391, 2006
- 10) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346(4):235-242, 2002
- 11) Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B: Long-term results 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* 23(18):4117-4126, 2005
- 12) Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24(19):3121-3127, 2006
- 13) Ngo L, Hee SW, Lim LC, Tao M, Quek R, Yap SP, Loong EL, Sng I, Hwan-Cheong TL, Ang MK, Ngeow J, Tham CK, Tan MH, Lim ST: Prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma: Before and after the introduction of rituximab. *Leuk Lymphoma* 49(3):462-469, 2008
- 14) Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, Berger F, Bosly A, Morel P, Tilly H, Bouabdallah R, Reyes F, Gaulard P, Coiffier B: Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 101(11):4279-4284, 2003
- 15) Winter JN, Weller EA, Horning SJ, Krajewska M, Variakojis D, Habermann TM, Fisher RI, Kurtin PJ, Macon WR, Chhanabhai M, Felgar RE, Hsi ED, Medeiros LJ, Weick JK, Reed JC, Gascoyne RD: Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 107(11):4207-4213, 2006