

FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE E PATOLOGIE EMATOLOGICHE PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALEMTUZUMAB

Indicazioni già autorizzate:

• MabCampath è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica (LLC) che sono stati trattati con agenti alchilanti e che non sono riusciti a raggiungere una risposta completa o parziale o che hanno raggiunto soltanto una breve remissione (meno di 6 mesi) dopo terapia con fludarabina.

Estensione delle indicazioni:

- Terapia di prima linea della leucemia linfatica cronica ad alto rischio (mutazioni di p53, delezione 17p)¹.
- Terapia di consolidamento della leucemia linfatica cronica in remissione dopo chemioterapia².
- Utilizzo, in regimi di associazione, nel trattamento della leucemia linfatica cronica resistente o in recidiva³.
- Utilizzo, da solo o in associazione, nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin a cellule T resistenti o in recidiva⁴.
- Utilizzo in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche⁵.
- Utilizzo della via di somministrazione sottocutanea nei trattamenti di prima linea e di salvataggio della leucemia linfatica cronica⁶.

BLEOMICINA

Indicazioni già autorizzate:

• Trattamento chemioterapico delle attività metaplastiche di alcuni tessuti, fra i quali in particolare gli epiteli malpighiani ad alta cheratinizzazione.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato in regimi di associazione (ABVD o simili) nel trattamento del linfoma di Hodgkin⁷.

BUSULFANO

Indicazioni già autorizzate:

• Trattamento della leucemia granulocitica cronica. Il farmaco è inoltre efficace nel produrre una prolungata remissione nei casi di policitemia vera, specialmente quando si sia riscontrata una resistenza al fosforo radioattivo e quando sia presente una marcata trombocitosi. Infine il farmaco può essere utile in alcuni casi di trombocitopenia essenziale e mielofibrosi.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche^{8,9}.

CARBOPLATINO

Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato (I e II linea).
- Carcinoma epidermoide testa e collo.
- Carcinoma del polmone a piccole cellule.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato, in sostituzione del cisplatino, in regimi di associazione nel trattamento di salvataggio dei linfomi maligni (Hodgkin e non-Hodgkin).
- Utilizzato ad alte dosi in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche^{10,11}.

CICLOFOSFAMIDE

Indicazioni già autorizzate:

• Trattamento citostatico.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche, ed in protocolli di mobilitazione dei progenitori emopoietici^{8,9,12}.

CISPLATINO

Indicazioni già autorizzate:

- Tumore del testicolo.
- Carcinoma dell'ovaio.
- Carcinoma della testa-collo.
- Carcinoma della vescica.
- Carcinoma dell'endometrio, Linfomi e alcune neoplasie dell'infanzia.
- Carcinoma della prostata.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento di salvataggio dei linfomi maligni (Hodgkin e non-Hodgkin)¹³.

CITARABINA

Indicazioni già autorizzate:

• Indicato per indurre la remissione nella leucemia acuta mieloide dell'adulto e del bambino. E' secondariamente indicato nel trattamento delle altre forme proliferative della serie bianca.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, nel trattamento delle leucemie acute, dei linfomi non-Hodgkin, ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche^{7,14,15}.

CLADRIBINA

Indicazioni già autorizzate:

- Indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (LCC).
- Indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia

linfatica cronica (LLC) della linea B che non hanno risposto o la cui malattia è progredita durante o dopo il trattamento con almeno un protocollo terapeutico standard contenente un agente alchilante.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato, anche per via sottocutanea, da solo o in regimi di combinazione, nel trattamento di prima linea o di salvataggio delle malattie linfoproliferative croniche e dei linfomi non-Hodgkin indolenti^{16,17}.

DOXORUBICINA

Indicazioni già autorizzate:

- Carcinoma della mammella, del polmone, della vescica, della tiroide, dell'ovaio; osteosarcoma e sarcoma dei tessuti molli, linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, neuroblastoma, tumore di Wilms, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloblastica acuta. Il farmaco ha dato risultati positivi nei tumori superficiali della vescica, quando somministrata per via endovescicale, sia dopo resezione transuretrale (trattamento precauzionale), sia a scopo terapeutico.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato in regimi di associazione (VAD o simili) nel trattamento del mieloma multiplo¹⁸.

DOXORUBICINA LIPOSOMIALE (MYOCET)

Indicazioni già autorizzate:

- Myocet, in associazione con la ciclofosfamide, è indicato per il trattamento di prima linea del cancro metastatizzato della mammella nelle donne.

Estensione delle indicazioni:

- In associazione a ciclofosfamide, vincristina, prednisone e rituximab in pazienti affetti da Linfoma non Hodgkin aggressivo, con associata cardiopatia o pretrattati con antracicline o anziani¹⁹⁻²¹.

EPOETINA ALFA

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente. Eprex può essere usato per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato. Eprex può essere usato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogeneo in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, candidati ad interventi maggiori di chirurgia ortopedica elettiva ritenuti ad elevato rischio di complicazioni da trasfusione. L'uso deve essere limitato ai pazienti con anemia di grado moderato per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda

una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 ml). Nel peripartorio devono sempre essere seguite le pratiche di buona gestione del sangue.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento dell'anemia (Hgb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina > 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia²²⁻³⁵.
- In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb < 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizanti è l'unica alternativa terapeutica³⁶⁻³⁸.

EPOETINA BETA

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento dell'anemia associata a insufficienza renale cronica in pazienti in trattamento dialitico; trattamento dell'anemia renale sintomatica in pazienti non ancora sottoposti a dialisi; prevenzione dell'anemia del neonato prematuri con un peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane; trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumori solidi sottoposti a chemioterapia; trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con mieloma multiplo, linfoma non Hodgkin a basso grado o leucemia linfatica cronica, che hanno una carenza relativa di eritropoietina e ricevono terapia antineoplastica. Viene definita carenza di eritropoietina il riscontro di un livello sierico di eritropoietina inappropriatamente basso in relazione al grado di anemia; incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato.

Estensione delle indicazioni:

- Trattamento dell'anemia (Hgb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina > 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia²²⁻³⁵.
- In pazienti HIV pluritrattati con anemia (Hgb < 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizanti è l'unica alternativa terapeutica³⁶⁻³⁸.

ETOPOSIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Indicato per il trattamento di: Carcinoma del polmone a piccole cellule; Linfoma di Hodgkin; Linfomi maligni (non Hodgkin); Leucemia acuta non linfocitica. Al farmaco possono rispondere positivamente anche altri tipi di tumori solidi.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento della leucemia linfocitica acuta e del mieloma multiplo. Utilizzato ad alte

dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche^{18,39,40}.

FLUDARABINA

Indicazioni già autorizzate:

- Trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) della linea B in pazienti con sufficiente riserva midollare. Il trattamento di prima linea con Fludara deve essere iniziato solo in pazienti con patologia avanzata, stadio Rai III/IV (stadio Binet C), o stadio Rai I/II (stadio Binet A/B), dove il paziente mostra i sintomi relativi alla malattia o è evidente la progressione della malattia.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin, delle leucemie acute, della leucemia linfatica cronica ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche⁴¹⁻⁴³.

GEMCITABINA

Indicazioni già autorizzate:

- Indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico. GEMZAR è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico. GEMZAR è indicato nei pazienti con carcinoma pancreatico refrattario alla terapia con 5-Fluorouracile. GEMZAR è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della vescica. GEMZAR, in combinazione con paclitaxel, è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. GEMZAR in combinazione con carboplatino è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma ricorrente dell'epitelio dell'ovaio che hanno recidivato almeno 6 mesi dopo terapia con platino.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento del linfoma di Hodgkin e dei linfomi non-Hodgkin^{44,45}.

IDROXICARBAMIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Leucemia mieloide cronica; sindromi mieloproliferative croniche (trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi idiopatica). Idrossicarbamide è anche indicato nel trattamento dei soggetti affetti da anemia falciforme omozigote.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato nel trattamento di citoriduzione della leucemia mieloide acuta^{7,46}.

IFOSFAMIDE

Indicazioni già autorizzate:

- Tumori maligni inoperabili sensibili all'ifosfamide, quali ad esempio carcinoma bronchiale, carcinoma ovarico, tumori testicolari, sarcomi delle parti molli, carcinoma mammario,

carcinoma pancreatico, ipernefroma, carcinoma endometriale, linfomi maligni.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento di salvataggio del linfoma di Hodgkin, ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche^{47,48}.

INTERFERONE ALFA

Indicazioni già autorizzate:

- Leucemia a cellule capellute.
- Leucemia mieloide cronica.
- In monoterapia: trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl. Terapia di associazione: l'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.
- Mieloma multiplo: terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50% delle proteine di origine mielomatosi) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.
- Linfoma follicolare: trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP.
- Tumore carcinoide: trattamento di tumori carcinoidei con linfofondi o metastasi epatiche e con "sindrome da carcinoide". Melanoma maligno, anche come terapia adiuvante. Epatite cronica B o C.

Estensione delle indicazioni:

- Utilizzato come terapia di prima linea della trombocitemia essenziale in gravidanza, ed in pazienti di età minore di 40 anni. Utilizzato come terapia di seconda linea della trombocitemia essenziale in pazienti di età compresa tra 40-60 anni a basso rischio di complicanze tromboemboliche¹⁸.

MELFALAN

Indicazioni già autorizzate:

- Indicato nel trattamento di: melanoma maligno localizzato delle estremità; sarcoma dei tessuti molli localizzato delle estremità. ALKERAN Soluzione iniettabile, al dosaggio convenzionale per via endovenosa, può essere usato nel trattamento di: mieloma multiplo: ALKERAN Soluzione iniettabile, da solo o in associazione con altri farmaci citotossici, è efficace quanto la formulazione orale nel trattamento del mieloma multiplo. carcinoma ovarico avanzato: ALKERAN Soluzione iniettabile, somministrato da solo o in associazione con altri farmaci citotossici, dà luogo ad una risposta diretta in circa il 50% dei pazienti con adenocarcinoma ovarico avanzato. ALKERAN Soluzione iniettabile, ad alto dosaggio per via endovenosa, può essere usato nel trattamento di: mieloma multiplo: remissioni complete sono state raggiunte fino al 50% dei pazienti ai quali

era stato somministrato ALKERAN Soluzione iniettabile ad alte dosi, con o senza trapianto di midollo osseo autologo, sia come trattamento di prima linea che per consolidare una risposta alla chemioterapia convenzionale; neuroblastoma avanzato nell'infanzia: ALKERAN Soluzione iniettabile ad alte dosi con trapianto di midollo osseo autologo è stato impiegato, sia da solo che associato alla radioterapia e/o altri farmaci citotossici, per consolidare la risposta al trattamento convenzionale.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche nei linfomi maligni e nelle leucemie acute e croniche^{49,50}.

METOTREXATE

• Indicazioni già autorizzate:

• Indicato per il trattamento chemioterapico antineoplastico delle seguenti forme: carcinoma della mammella, coriocarcinoma ed affezioni trofoblastiche similari, leucemia linfatica e meningea acuta e subacuta, linfosarcoma, micosi fungoide.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato ad alte dosi, da solo o in associazione, nel trattamento delle leucemie acute e dei linfomi non-Hodgkin. Utilizzato, in associazione con ciclosporina, nella profilassi della GVHD in pazienti sottoposti ad alto trapianto di cellule staminali emopoietiche^{7,51-53}.

MITOXANTRONE

Indicazioni già autorizzate:

• Indicato per la chemioterapia delle forme metastatiche di carcinoma della mammella, del linfoma non-Hodgkin, della leucemia non linfocitica acuta dell'adulto, della leucemia mieloide cronica in crisi blastica, del carcinoma epatocellulare. Il Novantrone in combinazione con basse dosi di cortisonici orali, incluso prednisone e idrocortisone, è indicato nel trattamento palliativo iniziale di pazienti con sintomatologia dolorosa correlata a carcinoma della prostata in stato avanzato non rispondente a terapia ormonale. Il Novantrone è inoltre indicato nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato in regimi di associazione nel trattamento della leucemia linfoide acuta e cronica, ed in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche⁵⁴⁻⁵⁶.

PENTOSTATINA

Indicazioni già autorizzate:

• Indicato come agente terapeutico singolo per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia a cellule capellute.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin a cellule T.
• Utilizzato nella profilassi e nel trattamento della GVHD refrattaria a trattamenti di prima linea^{57,58}.

• Utilizzo, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento di prima linea o di salvataggio della leucemia linfatica cronica^{59,60}.

PIPOBROMANO

Indicazioni già autorizzate:

Indicato principalmente nel trattamento della policitemia vera. Si è dimostrato utile anche nel trattamento della leucocitosi mieloide cronica, specie in soggetti resistenti alla terapia con busulfano che rimane però il chemioterapico da preferire nel trattamento di questa affezione.

Estensione delle indicazioni:

Utilizzato nel trattamento di prima linea della trombocitemia essenziale in pazienti ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche^{18,61}.

RITUXIMAB

Indicazioni già autorizzate:

• Linfoma non-Hodgkin: MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio, chemioresistente o in seconda o ulteriore recidiva dopo chemioterapia. MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia CVP.

• La terapia di mantenimento con MabThera è indicata per pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario che rispondono a terapia di induzione con chemioterapia con o senza MabThera. MabThera è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP.

Estensione delle indicazioni:

• Linfomi non-Hodgkin a cellule B (CD20 positivi), di qualunque istologia, in associazione con regimi vari di polichemioterapia (includenti farmaci quali antracicline, fludarabina, cisplatino, citarabina, etoposide, metotrexate) impiegati per il trattamento di prima linea o di salvataggio, inclusi i regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche^{7,62}.

• Leucemia linfatica cronica a cellule B, in associazione con regimi di polichemioterapia (includenti antracicline, fludarabina) impiegati per il trattamento di prima linea o di salvataggio⁶³.

• Profilassi e terapia dei disordini linfoproliferativi EBV-correlati in soggetti trapiantati (organi o cellule staminali emopoietiche)⁶⁴.

• Terapia della GVHD acuta e cronica steroide-resistente⁶⁵.

TEMOZOLOMIDE

Indicazioni già autorizzate:

• Nel trattamento dei tumori cerebrali (glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico), che manifestano recidiva o PD dopo terapia standard.

• Nel trattamento del glioblastoma multiforme di nuova diagnosi.

Estensione delle indicazioni:

• Nel trattamento dei linfomi cerebrali in monoterapia o in associazione a rituximab⁷¹⁻⁷⁴.

TIOTEPA

Indicazioni già autorizzate:

Indicato nel trattamento palliativo di diverse neoplasie. I risultati più incoraggianti sono stati osservati tuttavia nei seguenti tumori:

- Adenocarcinoma della mammella.
- Adenocarcinoma dell'ovaio
- Controllo delle effusioni intracavitarie secondarie a processi neoplastici diffusi o localizzati di diverse cavità sierose.
- Carcinoma papillare superficiale della vescica.
- Il Thiotepa è stato inoltre impiegato nel trattamento di linfomi, quali ad esempio il linfosarcoma e il linfoma di Hodgkin.

Estensione delle indicazioni:

Utilizzato in regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche^{66,67}.

VINDESINA

• Indicazioni già autorizzate:

• Leucemia linfoblastica acuta dei bambini resistente ad altri farmaci. Crisi blastiche di leucemia mieloide cronica. Melanoma maligno non responsivo ad altre forme di terapia.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento delle leucemie acute e dei linfomi maligni dell'adulto⁶⁸.

VINORELBINA

• Indicazioni già autorizzate:

• Carcinoma polmonare non a piccole cellule. Carcinoma mammario metastatico.

Estensione delle indicazioni:

• Utilizzato, da solo o in regimi di associazione, nel trattamento del linfoma di Hodgkin e dei linfomi non-Hodgkin^{69,70}.

BIBLIOGRAFIA

1. Lozanski G et al. Blood 2004. 2. O'Brien SM et al. Cancer 2003. 3. Elter T et al. J Clin Oncol 2005. 4. Dearden C. Semin Oncol 2006. 5. Giral S. Semin Oncol 2006. 6. Keating M et al. Clin Lymphoma 2004⁶. 7. Linee Guida NCCN 2006. 8. Blaise D et al. Blood 1992. 9. Clift RA et al. Blood 1994. 10. Ahmed T et al. Leukemia 1994. 11. Demirer T et al. Bone Marrow Transpl 2004. 12. Koc ON et al. J Clin Oncol 2000. 13. Cabanillas F et al. Semin Hematol 1988. 14. Buchner T. Curr Opin Oncol 1997. 15. Tarella C et al. Ann Hematol 2001. 16. Blum KA et al, Cancer 2006. 17. Robak T. Cancer Treat Rev. 2007. 18. Linee Guida SIE 2004. 19. Rigacci L et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclofosfamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pretreated with antracyclines, Hematol Oncol 2007 Dec; 25 (4): 198-203. 20. Federico M et al. An international, open-label

Phase II study of cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet), and prednisone with rituximab (R-COMP chemoimmunotherapy) in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma, 11th Congress of the European Hematology Association 2006. 21. Tulpule A et al. Phase 1711 Trial of Nonpegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-hodgkin's lymphoma, Clinical Lymphoma and Myeloma 2006 vol.7 No.1 59-64. 22. N.Bräu, Journal of viral Hepatitis, 2004, 11, 191-197. 23. Dieterich DT. Am J Gastroenterol. 2003 Nov; 98 (11): 2491-9. 24. Shiffman ML. Hepatology 2007 Aug; 46 (2): 371-9. 25. Homoncik M. Am J Gastroenterol. 2006 Oct; 101(10): 2275-82. 26. Sharvade L. Georgian Med News 2006 Aug; (137): 62-5. 27. Jain A. Transplant Proc 2005 Sep; 37 (7): 3190-6. 28. Abonyi ME. Anticancer Res 2005 Mar-Apr; 25 (2B): 1315-20. 29. Balan V. Am J Gastroenterol 2005 Feb; 100 (2): 299-307. 30. Shergill AK. Am J Transplant 2005 Jan; 5 (1): 118-24. 31. Pockros PJ. Hepatology 2004 Dec; 40 (6): 1450-8. 32. Afzal NH. Gastroenterology 2004 May; 126(5): 1302-11. 33. Lunel-Fabiani F. Pathol Biol (Paris) 2003 Oct; 51 (8-9): 520-4. 34. Gergely AE, Hepatology. 2002 May; 35 (5): 1281-2. 35. Talal AH. Am J Gastroenterol 2001 Sep; 96 (9): 2802-4. 36. Pau AK. AIDS Care SRDS 2006 Sep; 20 (9): 612-9. 37. Alvarez D. J Viral Hepat 2006 Oct; 13 (10): 683-9. 38. Sulkowski MS. J Acquir Immune Defic Syndr 2005 Aug 1; 39 (4): 504-6. 39. Linker C et al., J Clin Oncol 2002. 40. Cogle CR et al. Am J Hematol 2003. 41. Zinzani PL. Best Pract Res Clin Haematol 2002. 42. Virchis A et al. Br J Haematol 2004. 43. Foss FM. Semin Hematol 2006. 44. Chau L et al. Clin Lymphoma 2002. 45. Bredenfeld H et al. J Clin Oncol 2004. 46. Sekeres M.A. Stone RM. Curr Opin Oncol 2002. 47. Zinzani PL et al. Haematologica 1994. 48. Oblon DJ et al. Bone Marrow Transpl 1997. 49. Singhal S et al. Bone Marrow Transpl 1996. 50. Giral S et al. Blood 2001. 51. Gianni M. et al. N Engl J Med 1997. 52. Storb R. et al. N Engl J Med 1986. 53. Kantarjian H. et al. Cancer 2004. 54. Zinzani PL et al. J Clin Oncol 2004. 55. Buchner T et al. J Clin Oncol 2003. 56. Tsimberidou AM et al. Cancer 2004. 56. Tarella C et al. Cancer 2003. 57. Ho AD et al. Semin Oncol 2000. 58. Bolanos-Meade J et al. J Clin Oncol. 2005. 59. Dillman RO. Expert Rev Anticancer Ther 2004. 60. Kay Ne et al. Blood 2007. 61. Passamonti F et al. Br J Haematol 2002. 62. Tarella C. et al., Cancer 2003. 63. Keating M et al. J. Clin. Oncol. 2005. 64. Svoboda J et al. Transpl. Int. 2006. 65. Cutler C et al. Blood 2006. 66. Aversa F et al. N. Engl. J Med 1998. 67. Corradini P et al. Blood 2002. 68. Gokbuget N, Hoelzer D. Leuk Lymphoma 1997. 69. Borchmann P et al. Ann Oncol 1998. 70. Rule S et al. Hematol Oncol 1998. 71. Linee Guida NCCN - Gennaio 2008. 72. Wong. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system Lymphomas Cancer 2004; 101: 139-145. 73. Enting Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology 2004; 63: 901-903. 74. Reni Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer 2004; 40: 1682-8.