

IV. Avances recientes en el tratamiento del linfoma folicular

Pedro de J. Sobrevilla-Calvo*

Los linfomas de grado bajo, también llamados indolentes, incluyen a los subtipos folicular de células pequeñas de núcleo hendido, folicular mixto de células grandes y células pequeñas y folicular de células grandes. Aunque en algunas clasificaciones se incluye dentro de este grupo, al linfoma difuso de células pequeñas (bien diferenciado), sin embargo, esta enfermedad tiene características biológicas parecidas a las de la leucemia linfocítica crónica, por lo que no lo discutiré en este manuscrito. Los linfomas foliculares frecuentemente se encuentran con enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, sin embargo son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica y a la radioterapia y su historia natural tiende a ser larga con períodos de remisión y recaídas. Es también frecuente que los linfomas nodulares experimenten la progresión del tipo histológico de la variedad folicular a la variedad difusa de células grandes, cuyo comportamiento es más agresivo. Con el desarrollo de nuevas tecnologías se ha caracterizado el fenotipo y genotipo de las células linfoides neoplásicas. Por

ejemplo, se ha demostrado que estas células expresan el antígeno CD20 en la superficie celular, esta molécula puede ser detectada con inmunofluorescencia, ya sea en cortes histológicos o con citofotometría de flujo. Desde el punto de vista de alteraciones a nivel genético, se ha demostrado la presencia, en alrededor del 80% de los casos, de la translocación (t14;18) que tiene como consecuencia a la sobre-expresión del oncogen bcl-2. La expresión de este gen confiere al linfocito resistencia a la apoptosis, es decir, hace del linfocito una célula longeva que se acumula y causa síntomas. Esta sobreexpresión de bcl-2 se ha encontrado también en los linfomas difusos de células grandes B y en individuos sanos, por lo que recientemente se ha propuesto que la sola expresión de esta proteína no es un hecho suficiente para causar un linfoma, sino que es necesario un segundo cambio genético para que se desarrollen las características fenotípicas de la célula linfomatoso. La detección del bcl-2 es un método que podría ser útil para detectar enfermedad residual postratamiento con quimioterapia, por ejem-

* Jefe del Servicio de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

plo López et, al informan de la detección del oncogen bcl-2 en 94 pacientes con linfoma folicular por medio de reacción de polimerasa en cadena, demostrando que los pacientes que tuvieron una respuesta molecular durante el primer año de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de recaída mas larga que aquéllos que no la tuvieron (76% *versus* 38%); los autores hicieron un análisis de multivariantes encontrando como factores pronósticos significativos únicamente la respuesta molecular y nivel de beta 2 microglobulina. En pacientes postrasplante de médula ósea también se ha demostrado que cuando se logra una respuesta molecular completa la probabilidad de recaer es significativamente menor que cuando no se logra. (Corradini P)

El primer paso en el tratamiento de los linfomas foliculares es definir la extensión de la enfermedad. Para ello es indispensable realizar una historia clínica y examen físico completos, con especial énfasis en la presencia de síntomas sistémicos, propios de las enfermedades linfoproliferativas como pérdida de peso, diaforesis profusa y fiebre. Deben buscarse intencionadamente alteraciones en las áreas linfoides como son las amígdalas, adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares, epitrocleares, inguinales, registrar el tamaño del hígado y del bazo. La historia clínica se complementa con los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, eritrosedimentación, pruebas de función hepática, química sanguínea, deshidrogenasa láctica, beta 2 microglobulina. Es necesario la realización de estudios de imagen como tomografía axial computada de tórax y abdomen. La centellografía con Galio 67 es útil para el seguimiento de los pacientes. Se recomienda tomar biopsia de médula ósea de la espina ilíaca posterior y superior.

Una vez que se tienen los resultados, es conveniente dividir a los pacientes al menos en dos grupos, aquéllos con enfermedad temprana estadio I ó II de la clasificación de Ann Arbor y al grupo de pacientes con enfermedad avanzada (Estadios clínicos III y IV).

En los pacientes con enfermedad estadio clínico I y II, el tratamiento de elección es radioterapia a una dosis de 35 a 50 Gys, a la región afectada. No se ha demostrado que extender el campo de radiación mejore los resultados. Con esta técnica se ha logrado supervivencia con ausencia de recurrencia

de más del 70% a mayor de 10 años (Mac Mannus MP y Hoppe RT, 1996). En un intento de mejorar estos resultados se ha añadido quimioterapia, sin embargo, no existen estudios aleatorizados que demuestren sin lugar a dudas que la adición de quimioterapia mejore la supervivencia con ausencia de recurrencia, ni la supervivencia total.

Cuadro I. Criterios de respuesta para Linfoma No-Hodgkin

Respuesta Completa

- Sin evidencia de enfermedad o áreas de anormalidad residual > 1.0 cm² que se han convertido de un galio positivo a un galio negativo o que se compruebe que se trata de fibrosis secundaria a fibrosis residual por biopsia.
- Sin lesiones nuevas
- Confirmado a > 28 días
- Asintomático
- Sin disminución en nivel de actividad
- Biopsia de médula ósea negativa (si inicialmente positiva)

Respuesta parcial

- Suma de los productos de diámetros perpendiculares con disminución de la línea base >50%
- Sin lesiones nuevas.
- Confirmado a >28 días

Enfermedad estable.

- Disminución de <50% de la suma de los productos de diámetros perpendiculares de la línea base
- <50% de aumento de la línea base o del nadir
- Sin lesiones nuevas

Enfermedad progresiva

Suma de los productos de diámetros perpendiculare con aumento, >50% del nadir.
Nuevas lesiones.

En los pacientes con estadio avanzados III y IV, escoger el tratamiento adecuado es difícil, puesto que, aunque hay numerosos esquemas terapéuticos, no se ha podido demostrar que uno sea mejor que otro. El rango de tratamientos incluye desde la observación hasta dosis altas de quimioterapia con apoyo de trasplante hematopoyético. En la serie informada por la doctora Horning, en la que solamente se observó sin tratamiento a 83 pacientes con linfoma de bajo grado y enfermedad avanzada, se encontró que la supervivencia actuarial a 5 años fue de 82% y a 10 años de 73%. La mediana de tiempo para que fuese necesario iniciar algún tipo de tratamiento fue de 3 años. Ocurrieron remisiones espon-

táneas en 19 pacientes (23 %), incluyendo 30% de pacientes con linfoma nodular pobremente diferenciado. También encontró que observar a los pacientes después del diagnóstico y diferir el tratamiento hasta que haya síntomas o signos de progresión, no disminuye la supervivencia. Sin embargo, estos autores hacen énfasis en que es necesario desarrollar mejores terapias para los pacientes con linfoma indolente puesto que con el tiempo la mayoría de los pacientes acaba por fallecer a consecuencia de la enfermedad. Estos datos hacen reflexionar acerca de cuándo iniciar el tratamiento y de la conveniencia de tomar en cuenta otros factores para tomar una decisión. Se recomienda iniciar el tratamiento si hay síntomas como fiebre, pérdida de peso, diaforesis, agrandamiento masivo de las adenopatías, que causen problemas psicológicos o por compresión de otro órgano, hepatomegalia, esplenomegalia masiva o desarrollo de citopenias. El siguiente paso en complejidad es dar algún tipo de tratamiento citotóxico, se ha ensayado el tratamiento con agentes alquilantes como el clorambucil o la ciclofosfamida, las tasas de respuesta que se alcanzan según la literatura son variables, sin embargo como se demuestra claramente en el artículo de Horning no mejoran la supervivencia. Desde que se introdujo a la doxorubicina como agente citotóxico y se demostró su actividad antilinfomatosa se usó en los linfomas foliculares. Hay varias series de pacientes tratados con el esquema CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) o alguna variante; el grupo cooperativo norteamericano SWOG informó de una serie muy numerosa de pacientes tratados con este esquema que incluye 415 pacientes en estadio III o IV, sin tratamiento previo y tratados con CHOP a dosis completas. La tasa de respuestas completas fue de 64% y la mediana de la duración de supervivencia fue de 6.9 años. Este esquema de quimioterapia de combinación es probablemente de los mas usados. Cuando se interpretan los resultados de las publicaciones anteriores a 1985, debe tomarse en cuenta que los criterios para definir a la respuesta completa y la supervivencia libre de enfermedad han cambiado (Cuadro I) con el uso de la tomografía axial computada, la centellografía con Galio y los métodos de biología molecular, de manera que la tasa de respuesta completa en series informadas más recientemente sólo es de aproximadamente de 40% (Freedman et al). Se han des-

crito otras combinaciones de quimioterapia con diferentes citotóxicos como la mitoxantrona, en realidad sin mayores diferencias con respecto a la tasa de respuesta y la supervivencia. Recientemente se ha desarrollado una nueva clase de compuestos químicos que inducen remisiones; los análogos de las purinas. Estas incluyen a la fludarabina (fluoradenina trifosfato) y a la 2-clorodesoxiadenosina (cladribina). La fludarabina inhibe la síntesis de DNA y RNA y activa la apoptosis. Como agente único se utiliza a dosis de 25 mg(m² / día por 5 días. Su toxicidad principal es hematológica, además afecta de una manera importante a la función de los linfocitos T, es potencialmente neurotóxico. Se ha estudiado a la fludarabina de una manera extensa tanto como agente único, como en combinación con mitoxantrona. En pacientes previamente tratados con agentes alquilantes la tasa de respuesta global es alrededor de 65% y completa 37%. Se ha utilizado en combinación con mitoxantrona y dexametasona; por ejemplo se informó la administración de la combinación fludarabina, mitoxantrona, dexametasona en 51 pacientes en recaída, lográndose respuesta completa en 47% y parcial en 47%, desafortunadamente hubo alta incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas como Herpes zoster y Pneumocistis. Debido a esta alta incidencia de infecciones secundarias a la inmunosupresión de la fludarabina agravada con la administración concomitante de los corticoesteroides, se ha recomendado no usarlos junto con la fludarabina. El grupo cooperativo norteamericano SWOG, estudió de una manera prospectiva, a la combinación fludarabina-mitoxantrona (SWOG 95-01), obteniéndose una respuesta global del 94% y respuesta completa del 44%. Recientemente se informó de los resultados de un estudio Fase III en pacientes en recaída, comparando fludarabina vs la combinación de quimioterapia muy popular en Norteamérica; CVP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona), se obtuvo una respuesta global similar (62% vs 52) en los 2 grupos, la supervivencia sin progresión fue de 32% a 11 meses en el grupo de la fludarabina vs 14% a 9 meses en el grupo control, sin embargo la supervivencia global (70% vs 75%) no fue diferente, en parte porque hubo tres muertes tóxicas en el grupo con fludarabina. Además del tratamiento con quimioterapia citotóxica se ha intentado el tratamiento con moduladores de la respuesta biológica,

específicamente el interferón. Conociendo los efectos biológicos de este medicamento, se ha añadido al tratamiento citotóxico de dos formas; como parte de las combinaciones de quimioterapia durante la inducción y como un tratamiento de mantenimiento para tratar de retardar las recaídas. Los resultados de los diferentes estudios han sido contradictorios, en una serie, su adición mejoró la tasa de respuesta completa y la supervivencia libre de recaída, pero únicamente en los pacientes con factores de alto riesgo. Su uso de esta manera todavía se considera de controversia. También se ha usado como tratamiento de mantenimiento, hay cuando menos dos estudios prospectivos en los que se demuestra que prolonga la supervivencia sin recaída, sin embargo en uno de los estudios este efecto se perdió a largo plazo. En resumen, el uso de interferon todavía no puede ser recomendado de una manera rutinaria, sobre todo por sus efectos tóxicos y su alto costo.

Para tratar de mejorar los resultados con la quimioterapia citotóxica y basados en los estudios experimentales y clínicos que demuestran una relación proporcional entre la dosis y la respuesta, se han diseñado programas de tratamiento con dosis altas de quimioterapia con rescate de células hematopoyéticas, tanto autólogo como alogénico. Freeman y cols. del Instituto del Cáncer Dana Farber en Boston, informaron de una serie de 83 pacientes con linfoma folicular en estadios avanzados que se trataron con quimioterapia de inducción con CHOP, seguida de quimioterapia mieloablativa con rescate de médula ósea autóloga y purgada. Después del tratamiento con CHOP únicamente 36% logró respuesta completa, setenta pacientes al momento de la cosecha de médula ósea (después de la quimioterapia con CHOP) eran PCR positivos para la t(14;18). Después del trasplante la supervivencia libre de enfermedad fue de 63% a 3 años y la supervivencia total de 89%, con una mediana de seguimiento de 45 meses; los pacientes con PCR negativo en la médula después del procedimiento de purga *in vitro*, permanecieron más tiempo sin recurrencia que los que no lo lograron.

De los trasplantes autólogos, uno de los inconvenientes *in vitro* es que las células que se usan para reconstituir la función hematopoyética pueden estar contaminadas con las células neoplásicas. Los resultados parecen ser mejores cuando se usa una purga *in vitro* de las células neoplásicas de

los productos. El trasplante alogénico no tiene el problema de la contaminación con células neoplásicas, pero este tipo de trasplante conlleva los riesgos de las consecuencias tóxicas de la enfermedad injerto vs hospedero. En individuos jóvenes con respuesta completa clínica y con un hermano compatible en el sistema HLA, situación en la que el paciente es capaz de soportar los rigores de la enfermedad injerto vs hospedero, puede ser una opción de tratamiento.

En los últimos años, con el desarrollo de las técnicas de producción de anticuerpos monoclonales, se han diseñado anticuerpos en contra de CD20 que es un antígeno que se expresa en la mayoría de las células de linfoma folicular. Los anticuerpos monoclonales pueden ser útiles tanto por ellos mismos o combinado con otra sustancia (inmunoconjugados). Cuando actúan por ellos mismos utilizan mecanismos como la citotoxicidad mediada por complemento o mediada por células dependientes de anticuerpo o afectando interacciones de la regulación ligando-receptor. Se han utilizado inmunoconjugados de anticuerpo con radionúclidos, como el I,¹³¹ con drogas citotóxicas, o con alguna toxina (por ejemplo la toxina de la difteria). En el caso de la radio-inmunoterapia, los anticuerpos monoclonales unidos a radionúclidos reconocen antígenos asociados a tumores, de manera que administrados de una forma sistémica logran una radioterapia selectiva en contra de las células del tumor. Si se utilizan radiosiótopos que emitan partículas beta para el marcaje del anticuerpo, los anticuerpos emiten radiaciones que matan no solamente a la célula blanco sino también a las células vecinas (2 ó 3 diámetros). Este fuego cruzado mata por lo tanto a células marcadas, como no marcadas que expresan el antígeno y además a células que no expresan el antígeno pero que son vecinas. Esta característica distingue esta forma de tratamiento con anticuerpos de aquella en que los anticuerpos se encuentran unidos a una toxina, en este último caso, el anticuerpo solamente mata a la célula a la que se une el anticuerpo y para matarla tiene que ser internalizado. Además, estos anticuerpos radioactivos pueden reclutar mecanismos inmunes citolíticos o afectar directamente la proliferación de las células neoplásicas. El anticuerpo anti-B1 es un anticuerpo monoclonal de ratón con especificidad para el antígeno CD20

que se expresa en casi todos los linfomas de células B. Se ha utilizado por algunos grupos de manera experimental con resultados de un gran interés. (Cuadro II). Otros grupos de investigadores han desarrollado el primer anticuerpo monoclonal (Rituximab) para el tratamiento del cáncer, se trata de un anticuerpo artificial quimérico murino/humano, que se une específicamente al CD20 de los linfocitos pre-B o maduros, normales o malignos; como ya mencioné, mas del 90% de los linfomas No-Hodgkin del tipo B expresan CD20, el rituximab tiene la ventaja de que al ser en parte humano, no parece inducir una reacción del sistema inmune del paciente en contra del anticuerpo monoclonal. Su efecto citotóxico está mediado por células dependientes de anticuerpo o por complemento, induce apoptosis y tiene un efecto de quimiosensibilización. El estudio inicial, de corte multicéntrico, incluyó a

166 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular CD20+, con recaída o falla a tratamiento previo, el rituximab se administró a una dosis de 375 mg/m² semanal por 4 dosis. Un panel independiente confirmó las respuestas, lográndose 48% de respuestas globales y 6% de respuestas completas. Además, muy recientemente se ha descrito la primera serie de pacientes tratados en forma concomitante con CHOP más rituximab, demostrando la factibilidad de su administración simultánea y lográndose una excelente tasa de respuestas completas y en una buena proporción de ellas moleculares (Cuadro III). Resumiendo: ¿qué tratamiento escoger para el paciente que nos consulta? La decisión debe ser compartida con el paciente e individualizada. Uno de los factores determinantes es la edad y la presencia o ausencia de comorbilidad, como diabetes mellitus, cardiopatía, problemas psiquiátricos, etc. La se-

Cuadro II. Resultados con anti-CD20 (rituximab)

Histología	Características	No.	Dosis	Otro	Comentario
Grado Bajo Folicular	Recurrente Refractario	166	375 X 4	-	R 48 % RC 6 %
Grado Bajo Folicular	tratamiento Primario	40	375	CHOP	R 100% RC 58%
Grado Bajo Folicular	Retratamiento	25	375 X 4	-	R 40 %
Grado Bajo Folicular	Recurrente-Refractario	37	375 X 8	-	R 63 %

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence Brukler I, White CA, Cabanillas F, Jain L, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dailaire BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of the patients respond to a four-dose treatment program. J Clin Oncol 1998;16:2825-2833.
Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, Jonas C, Klippenstein D, Dailaire B, Vams C. Treatment of Patients With Low-Grade B-Cell Lymphoma with the Combination of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy J Clin Oncol 1999;17:268-276.

Cuadro III. Radioinmunoterapia en linfoma

Pacientes	No.	Radionuclido	Anticuerpo Monoclonal	Dosis	Comentario
Folicular sin tratamiento	21	¹³¹ I	AntiB1	75 cGy CE	R 100 % CR 71 %
Grado B recurrente bajo	92	¹³¹ I	AntiB1	75 cGy CE	R 69 % RC 39 %
Indolente o agresivo Recaída	37	¹³¹ I	AntiB1	20-27	VP16+ CFA AUTO SP 78%

gunda consideración a tomar en cuenta son los factores de riesgo, es decir, si el paciente tiene estadio avanzado, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, infiltración a médula ósea, deshidrogenasa láctica elevada o citopenias. Si el paciente es mayor de 65 años, y no tiene ningún factor de riesgo, quizá la conducta más apropiada es la observación, sin embargo a medida que el paciente es más joven y tiene una esperanza de vida mayor y/o aumentan la presencia de factores de mal pronóstico el médico está justificado para intentar tratamientos más agresivos que incluyan las nuevas modalidades de tratamiento. En esta época también es necesario seguir al paciente con las nuevas herramientas de la biología molecular, no es suficiente definir una respuesta en términos únicamente clínicos, de imagen o morfológicos, es también conveniente tratar de controlar el estado de la enfermedad con la detección de bcl-2 por PCR. Quizá al paciente joven, individual, con factores de mal pronóstico debemos incluirlo en el tratamiento con quimioterapia de combinación tipo CHOP, con anticuerpos monoclonales anti-CD20. Si se obtiene respuesta completa clínica y molecular podría quedar en observación, aunque algunos autores recomendarían interferón como mantenimiento. En lugares donde se encuentra disponible la realización de trasplante hematopoyético, es razonable intentar dosis altas de quimioterapia con células hematopoyéticas purgadas de células CD20+. También habría que considerar en pacientes jóvenes con hermanos histocompatibles el trasplante alogénico como una posibilidad de tomarse en cuenta.

Referencias

Korsmeyer SJ. BCL-2 Gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res* (7 suppl) 1999;59:1693s-1700s.

López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, Smith T, Hagemester FB, Rodríguez MA, Romaguera JE, Younes A, Sarris AH, Preti A, Pugh W, Lee MS. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood* 1998;91:2955-2960.

Corradini P, Astolfi M, Cherasco C, Ladetto M, Voena C, Caracciolo D, Pileri A, Tarella C. Molecular monitoring of minimal residual disease in follicular and mantle cell Non-Hodgkin's lymphomas treated with high-dose

chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autographing. *Blood* 1997;89:724-731.

McManus MP, et al. Is radiotherapy curative for stage I & II low grade lymphoma? *J Clin Oncol* 1996;14:1282-1290.

Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of untreated low-grade Non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311:1471-1475.

Hoppe RT, Kushlan P, Kaplan HS, Rosenberg S, Brown BW. The treatment of advanced stage favorable histology Non-Hodgkin's lymphoma: a preliminary report of a randomized trial comparing single agent chemotherapy, combination chemotherapy and whole body irradiation *Blood* 1981;58:592-656.

Rohatiner A, Lister TA. Follicular Lymphoma in The Lymphomas. Ed. Canellos GP, Lister TA, Sidar JL, pp371-387, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.

Dana B, Dahlberg s, Nathwani B, et al. Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:644-651.

Kaminski MS, Zasadni KR, Francis IR, Fenner MC, et al. Iodine 131-I Anti-B1 Radioimmunotherapy for B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1974-1981.

Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles T-M, Royston I, Varns C, Rosenberg J, Levy R. IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple dose trial in patients with relapsed Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:3266-3274.

Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Jankiraman N, Foon KA, Liles T-M, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody chemotherapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma *Blood* 1997;90:2188-2195.

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, white CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire BK. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of the patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, Jonas C, Klippenstein D, Dallaire B, Varns C. Treatment of Patients With Low-Grade B-Cell Lymphoma with the Combination of Chimerical Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy *J Clin Oncol* 1999;17:268-276.

Davis TA, White CA, Grillo-López AJ, Velázquez WS, Link B, Maloney DG, Dillman RO, Williams ME, Mohrbacher A, Weaver R, Dowden S, Levy R. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky Non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of Rituximab. *J Clin Oncol* 1999;17:1851-1857.

Rodríguez J, McLaughlin P, Hagemester FB, Fayad L, et al. Follicular large cell lymphoma: an aggressive lymphoma that often presents with favorable prognostic features. *Blood* 1999;93:2202-2207.

Saven A, Lee T, Kosty M, Piro L. Cladribine and mitoxantrone dose escalation in indolent Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2139-2144.

Pigaditou A, Rohatiner AZS, Whelan JS, Johnson PWM, Ganjoo RK, Rossi A, Norton AJA, Amess J, Lim J, Lister TA. Fludarabine in low-grade lymphoma. *Sem Oncol* 1993 (Suppl 7);20:24-27.

Whelan JS, Davis CL, Rule S, Ranson M, Smith OP, Mehta AB, Catovsky D, Rohatiner AZS, Lister TA. Fludarabine phosphate for the treatment of low grade lymphoid malignancy. *Br J Cancer* 1991;64:120-123.

McLaughlin P, Hagemeister FB, Romaguera JE, Sarris AH, Pate O, Younes A, Swan F, Keating M, Cabanillas F. Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: An effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1262-1268.

Solal Céligny P, Brice P, Brousse N, Caspard H, Haoun C, Basly A, Tilly H, Bordessoule D, Sebban C, Harousseau JL, Morel P, Dupas B, Plassart F, Vasile N, Fort N, Leporrier M. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: A multicenter study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 1996;14:514-519.

Cheson BD. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2431-2448.

Velasquez W, Lew D, Miller T, Fisher R. SWOG 95-01: A Phase II Trial of a Combination of Fludarabine and Mitoxantrone (FN) in Untreated Advanced Low Grade Lymphoma. An Effective, Well Tolerated Therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:9a(abstr 27).

R Klasa R, Meyer C, Shustik C, Sawka A, Smith JF, Grenier S, Bérubé. Fludarabine Versus CVP in Previously Treated Patients with Progressive Low Grade Non-Hodgkin's Lymphomas (Ig-NHL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:9a (abstr 28).

Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D, Mauch P, Soiffer RJ, Anderson KC, Pandite L, Robertson MJ, Kroon M, Ritz J, Nadler LM. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996;88:2780-2786.

Haas R, Moos M, Möhler R, Döhner H, Witt B, Goldschmidt H, Murea S, Flentje M, Wannenmacher M, Hunstein W. High-dose therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Trans* 1996;17:149-155.

Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:4201-4205.

van Biesen KW, Sobocinski KA, Rowlings PA, Murphy SC, Armitage JO, Bishop MR, Chaekal O, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, McCarthy, Jr PL, Raemaekers JM, Reiffers J, Phillips GL, Schaffenberg AVMB, Verdonck LF, Vose JM, Horowitz MM. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998;92:1832-1836

Avilés A, Duque G, Talavera A, et al. Interferon alpha 2b as maintenance therapy in low grade malignant lymphoma improves duration of remission and survival. *Leuk Lymph* 1996;20:495-499.