

LINFOMAS B

Francisco Lobo Samper

Servicio de Oncología Médica
Fundación Jiménez Díaz. Clínica de la Concepción. Madrid

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son enfermedades importantes desde el punto de vista sanitario por su incidencia en aumento en los países desarrollados ⁽¹⁾ y por ser de los pocos tipos de tumores donde la mortalidad está en aumento tanto en varones como en mujeres ⁽²⁾. Aunque se diagnostican en todos los grupos de edad son enfermedades que inciden más en edades avanzadas por lo que el envejecimiento de la población ⁽³⁾ hace que cada vez se vean más casos en la clínica. La causa del aumento de incidencia es desconocida y no se explica por la pandemia de SIDA. Desde el punto de vista conceptual son enfermedades fascinantes para el oncólogo ya que, desde hace muchos años, se conoce que ciertos subtipos de linfomas son curables en mayor o menor proporción con diferentes enfoques de tratamiento y esto ha servido de modelo para el enfoque terapéutico de muchos otros tumores humanos.

En esta ponencia se enumeran algunos de los cambios más significativos que han acontecido en los últimos 10 años en el tema de los linfomas B centrándose fundamentalmente en los aspectos con trascendencia clínica. Por la lógica restricción de tiempo no se abordará el tema de los linfomas B de alta agresividad que se ven fundamentalmente en la edad pediátrica. Escribía el Dr. Longo en 1999 ⁽⁴⁾ que estamos saliendo de una era algo deprimente en la historia del tratamiento de los linfomas dominada por la idea de que no ha ocurrido ningún avance significativo en los últimos 20 años. La idea de que Kaplan desarrolló el tratamiento con radioterapia de megavoltage, De Vita el esquema MOPP, Mc Kelvey el CHOP, Bonadonna el ABVD y que no hay más avances que reseñar está cambiando últimamente. Hay grandes cambios en la clasificación, en la estadiificación, en la identificación de factores de pronóstico, en la detección de enfermedad residual, en el tratamiento de los linfomas agresivos en fases iniciales y avanzadas tanto del paciente joven como del añoso, en el tratamiento de los linfomas indolentes y en las terapias biológicas aplicables tanto a unos como a otros.

AVANCES EN LA CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS

Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de procesos neoplásicos del sistema linfático, que suelen tener una presentación inicial de localización tisular, ganglionar o extraganglionar, sin expresión en sangre periférica. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los linfomas en algún momento de su evolución presentan células en sangre periférica. Esta observación ya puso de manifiesto desde hace años las tenues fronteras entre los linfomas "sólidos" y las llamadas leucemias linfoides. Las clasificaciones iniciales de los procesos linfoides fueron principalmente morfológicas (Rapaport), para dar paso progresivamente a las clasificaciones ontogenéticas (Lukes-Collins, Lennert), a las morfológicas con aspectos clínicos ("Working Formulation") y a las que integran morfología, clínica, ontogenética, inmunohistoquímica y biología molecular (REAL, OMS). En estas últimas clasificaciones ya queda establecido que leucemias linfoides, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple y enfermedad de Hodgkin son distintas entidades nosológicas dentro del gran capítulo de neoplasias linfoides o linfomas. La actual clasificación de la OMS ⁽⁵⁾, pese a su aparente complejidad, es comprensible. Se trata de agrupar a los linfomas por entidades nosológicas y no solo por comportamiento clínico. Las tres categorías clínicas conceptuales de linfomas (indolentes, agresivos y enfermedad de Hodgkin) no se han dividido en 35 como parece a simple vista ya que la clasificación incluye todos los tumores derivados del sistema linfático abarcando, como es lógico, leucemias, mieloma y linfomas cutáneos. Además, desde una óptica pragmática alrededor del 70-75% de los linfomas están en los tres grupos familiares: indolentes (linfomas foliculares), agresivos (linfomas difusos B de células grandes) y enfermedad de

Hodgkin. El resto, menos de un tercio de todos los tumores linfoides, se incluyen en las otras treinta categorías aproximadamente. Por orden de incidencia dentro de los LNH las dos enfermedades más frecuentes son los linfomas difusos de células grandes B (31%) y los linfomas foliculares (28%)⁽⁶⁾.

En los últimos años, a los aspectos clínicos y morfológicos se han ido progresivamente añadiendo datos inmunohistoquímicos y de análisis genético que completan el conocimiento de cada entidad. El refinamiento más reciente, en plena evolución, es el desarrollo de "microarrays" para categorizar cada tipo de linfoma. Así, los "microarrays" de expresión génica han permitido diferenciar varias categorías dentro de los linfomas B de células grandes y esta tipificación molecular tiene implicaciones pronósticas independientes de la clasificación pronóstica internacional^(7,8).

AVANCES EN CRITERIOS DE PRONÓSTICO, CRITERIOS DE RESPUESTA Y DETECCIÓN DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

Una vez confirmado por histología el diagnóstico de linfoma y categorizada la extensión del mismo según la clasificación de Ann Arbor, antes de establecer el tratamiento se considera hoy en día inexcusable definir el pronóstico clínico individualizado del paciente. Existen características clínicas pretratamiento que pueden predecir la supervivencia del paciente: edad al diagnóstico, síntomas B, "performance status", nivel de LDH, β_2 -microglobulina, número de localizaciones ganglionares o extraganglionares, tamaño tumoral, situación localizada o avanzada. Estos parámetros indican indirectamente factores pronóstico dependientes del tumor (LDH, β_2 -microglobulina, estadio, volumen, extensión), factores pronóstico dependientes de la respuesta del paciente a la enfermedad ("performance status", síntomas B) y factores pronóstico que tienen que ver con la capacidad del paciente para soportar el tratamiento (edad, "performance status", afectación de médula ósea). Se han diseñado diversos modelos para predecir en un enfermo determinado el riesgo que tiene de muerte. Todos ellos se obtienen incluyendo en el modelo la mayoría de los factores citados anteriormente y extrayendo mediante análisis multivariante los que tienen influencia clara en el riesgo de fallecimiento. De los múltiples modelos existentes el más utilizado es el Índice Pronóstico Internacional ("International Prognostic Index") o IPI desarrollado por un grupo cooperativo internacional para los linfomas agresivos. Se incluyeron más de 2.000 pacientes con linfomas agresivos tratados correctamente con regímenes de quimioterapia que incluían antraciclinas entre 1982 y 1987. Los rasgos clínicos asociados de modo independientemente con la posibilidad de remisión completa, de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global fueron la edad, la LDH, el estado funcional, el estadio III-IV de Ann Arbor y la existencia de más de una localización extraganglionar. Con estos sencillos parámetros clínicos se pueden establecer puntuaciones (cada parámetro vale un punto) que definen un grupo de riesgo para el paciente⁽⁹⁾. Aunque el IPI se diseñó para linfomas agresivos, también se ha validado para linfomas indolentes⁽¹⁰⁾. Como se ha comentado previamente, en un futuro serán los datos moleculares, los datos de proliferación, las alteraciones genéticas, las moléculas de adhesión y parámetros similares los que servirán para establecer de manera más precisa los modelos pronósticos.

Otro aspecto importante consensuado en los últimos años es el de los criterios de respuesta para los linfomas⁽¹¹⁾. Con ello se permite la comparación entre los diferentes ensayos llevados a cabo por diferentes grupos cooperativos. Los criterios desarrollados incluyen definiciones anatómicas de respuesta considerando ganglios normales tras tratamiento los menores de 1.5 cm de diámetro mayor por TAC. Se ha establecido la categoría de remisión completa indeterminada (RCu) para aquellas respuestas de más de 75% pero con masa residual. La citometría de flujo, la citogenética y los estudios moleculares no se incluyen todavía en las definiciones de respuesta.

En este orden de cosas, la técnica de PCR se ha aplicado al estudio en sangre y médula ósea de pacientes con linfoma que presentan, entre otras alteraciones, la t(14;18) y el gen asociado *bcl-2*. Las técnicas de PCR permiten detectar reordenamientos del genoma (translocaciones, reordenamientos de genes de inmunoglobulinas, de genes del receptor de células T, etc.) con una sensibilidad de 1 entre 10⁵ células. Esto puede tener un impacto pronóstico al detectar enfermedad residual mínima en situaciones de remisión completa aparen-

te después de un tratamiento determinado^(12,13). Debido a que individuos sanos pueden tener positividad por PCR para *bcl-2*, que algunos pacientes en RC con positividad no recidivan y que otros con negatividad sí lo hacen, no se pueden realizar recomendaciones terapéuticas sobre la base de estas pruebas y se consideran pruebas de investigación.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS AGRESIVOS

Tras el desarrollo del esquema CHOP con el subsiguiente éxito en el tratamiento de los linfomas que hoy llamamos agresivos se trató de mejorar los resultados con sucesivos esquemas que se llamaron de primera, segunda y tercera generación⁽¹⁴⁾. Los estudios fase II llevados a cabo en la década de los 80 hicieron suponer que se iban progresivamente mejorando los resultados con los esquemas más modernos. Sin embargo los estudios fase III y especialmente el estudio cooperativo liderado por Fisher en EEUU⁽¹⁵⁾ demostraron que los esquemas de segunda y tercera generación no superaban al CHOP y los aparentemente mejores resultados de los estudios fase II se debían a una selección de los pacientes. De este modo el esquema CHOP, al ser más simple, más fácil de administrar, más barato y menos tóxico se hizo hasta hace muy poco el tratamiento estándar en pacientes con LNH agresivos de cualquier edad y se constituyó en el esquema a comparar con cualquier tratamiento futuro. De la observación de las curvas del estudio de Fisher se pueden resaltar dos aspectos: El primero es que, al cabo de varios años, la supervivencia libre de fallo alcanza una meseta en el 35% de pacientes y la supervivencia global lo hace en el 45%. Esta paradoja es posible porque, en contra de lo que antes se creía, existe un tratamiento eficaz de rescate de linfomas agresivos recidivados. Se trata de la quimioterapia de altas dosis con rescate hematopoyético autólogo. El segundo aspecto es el hecho de que, aunque CHOP sea considerado el tratamiento estándar de los LNH agresivos, es un tratamiento ineficaz en 55% de los casos por lo que existe un enorme margen para mejorar el tratamiento de estos pacientes.

La supervivencia de los pacientes con LNH agresivo recidivado o refractario era prácticamente nula hasta la llegada de la quimioterapia de altas dosis. Los datos iniciales sugirieron que sólo los pacientes trasplantados con enfermedad recidivada pero sensibles a tratamiento quimioterápico convencional tenían posibilidad de supervivencia a largo plazo⁽¹⁶⁾, pero el estudio clave que ha permitido establecer el papel de rescate de esta modalidad de tratamiento es el estudio de grupo de Parma⁽¹⁷⁾. Este estudio ha establecido que la quimioterapia de altas dosis con rescate autólogo es el tratamiento de elección en primera y segunda recidiva de LNH agresivos en pacientes sensibles a un tratamiento previo a dosis convencionales.

En cuanto a las nuevas vías para superar el 45% de supervivencia que puede ofrecer el CHOP se estudia la intensificación de dosis mediante citoquinas, la modificación de resistencia a fármacos, la asociación de anticuerpos monoclonales a la quimioterapia, la quimioterapia de altas dosis en primera línea y el desarrollo de nuevos agentes. Respecto a la quimioterapia de altas dosis en primera línea los estudios fundamentales son europeos. Los ensayos en los que se han incluido pacientes con LNH agresivo aleatorizándolos a quimioterapia de altas dosis inicial o tratamiento convencional inicial han sido negativos. No hay ninguno que demuestre que la población global de pacientes se beneficie del trasplante precoz. Hay datos retrospectivos que sugieren que subgrupos de mal pronóstico se pueden beneficiar del trasplante precoz. Son estudios con resultado global negativo pero en los que retrospectivamente se analizaron pacientes con IPI adverso que no estaba disponible cuando los ensayos comenzaron. En estos pacientes con mal pronóstico sí parece existir beneficio con las altas dosis.

Otro concepto clarificado en los últimos años tiene que ver con el tratamiento de los LNH agresivos localizados, es decir, estadios I y II sin enfermedad voluminosa. En estos casos está demostrado que la estrategia óptima es un tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia. Aunque el número de ciclos de quimioterapia no está bien establecido, si no hay datos de enfermedad voluminosa o IPI adverso, tres ciclos de CHOP seguidos de 40 Gy sobre el área afecta se considera hoy el tratamiento estándar⁽¹⁸⁾.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS AGRESIVOS DEL ANCIANO

Ya se ha comentado la incidencia predominante de los LNH en la población de más edad por lo que este tema es de gran importancia en la práctica clínica. Hasta hace poco se consideraba que los pacientes ancianos

tenían peor pronóstico y respuesta al tratamiento que los jóvenes. Diversos análisis han ido poniendo de manifiesto que la pobre supervivencia no depende de las características clínicas de la enfermedad sino de otros problemas clínicos concomitantes y fundamentalmente de un tratamiento incorrecto por dosis reducidas sin justificación. El grupo francés GELA ha desarrollado tres generaciones de protocolos hasta llegar al estudio que ha cambiado el estándar de tratamiento del linfoma agresivo del anciano (60-80 años). Este estudio es el LNH 98.5 en el que se comparó CHOP frente a R-CHOP (esquema en el que se añade al CHOP el anticuerpo monoclonal rituximab). Con R-CHOP se consigue aumentar las RC en un 16%, la supervivencia libre de eventos en un 20% y la supervivencia global en un 10% y sin aumentar los efectos adversos o las complicaciones del tratamiento⁽¹⁹⁾. Así se ha logrado un nuevo estándar en pacientes ancianos y que, sin duda, también está teniendo repercusión en el tratamiento de pacientes jóvenes. En cualquier caso está claro que los pacientes ancianos deben tratarse con intención curativa ya que es posible curar la enfermedad igual que en los jóvenes y la toxicidad no es peor salvo en los pacientes con enfermedades severas concomitantes.

AVANCES EN LINFOMAS INDOLENTES

La supervivencia prolongada, incluso sin tratamiento, de estas neoplasias hace que cualquier nuevo enfoque terapéutico tarde muchos años hasta que se demuestre superior a otro tratamiento más clásico. Existen múltiples opciones terapéuticas reconocidas: observación con tratamiento diferido, monoquimioterapia, poli-quimioterapia con o sin antraciclinas, quimioterapia asociada a radioterapia, radioterapia aislada, quimioterapia asociada a modificadores de respuesta biológica e incluso se estudia el papel del trasplante autólogo y alogénico. Realmente ningún estudio ha demostrado superioridad de un enfoque terapéutico sobre otro^(20,21,22,23,24,25). En cuanto a la quimioterapia, en los últimos años hemos asistido al desarrollo de fármacos activos en las recidivas de los linfomas indolentes como la cladribina⁽²⁶⁾ y la fludarabina⁽²⁷⁾. Aunque tóxicos han mostrado actividad y poco a poco se han ido incorporando a esquemas en primera línea. Las terapias biológicas, también aplicables en linfomas agresivos, se comentan en el siguiente apartado. Los tratamientos de altas dosis⁽²⁸⁾ y los "*minitrasplantes alogénicos*"⁽²⁹⁾ se consideran experimentales en linfomas indolentes y aunque hay algún resultado esperanzador es necesario aguardar resultados maduros.

AVANCES EN TERAPIAS BIOLÓGICAS

En la actualidad son una realidad. El interferón alfa parece tener un papel en la mejoría de la supervivencia de pacientes seleccionados con linfoma folicular. El rituximab, anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, ya comentado anteriormente, obtiene un 50% de respuestas en pacientes con linfoma folicular recidivado⁽³⁰⁾ y tiene actividad sinérgica con la quimioterapia⁽¹⁹⁾. Los radioconjugados, anticuerpos monoclonales ligados a isótopos radiactivos como ¹³¹I o ⁹⁰Y logran respuestas espectaculares en linfomas. Las vacunas y la inmunoterapia adoptiva, incluyendo el trasplante alogénico⁽²⁹⁾, todavía están en desarrollo precoz.

El papel del interferón alfa en el tratamiento de linfomas foliculares y otros linfomas indolentes se ha debatido durante años. El estudio español⁽³¹⁾ confirma la experiencia general de que solo prolonga modestamente la supervivencia libre de progresión pero no influye en la supervivencia global. Sin embargo, el Grupo Francés de Estudio de Linfomas Foliculares ha logrado aumentar tanto la supervivencia libre de progresión como la global al añadir interferón a un tratamiento quimioterápico con antraciclinas en pacientes con linfoma folicular avanzado y factores de mal pronóstico⁽³²⁾.

Tanto los anticuerpos monoclonales fríos como los calientes (conjugados con radioisótopos) son activos en pacientes recidivados o con enfermedad recientemente diagnosticada, en linfomas indolentes y en linfomas agresivos, en pacientes que han recidivado tras tratamiento biológico previo y tanto en linfomas B como en algunos linfomas T. Para uso en linfomas B existen dos anticuerpos monoclonales fríos aprobados: el rituximab y el alemtuzumab. Los anticuerpos fríos o no conjugados pueden ocasionar la muerte celular por diversos mecanismos: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), citotoxicidad dependiente de complemento, inducción de apoptosis, reclutamiento de células efectoras inmunes o bloqueo de funciones celulares esenciales. El rituximab ha significado uno de los avances más importantes en el tratamiento de los linfomas en los últimos 20 años. Existen en LNH B otras dianas potenciales como CD19, CD22 y CD52. El haber-

se centrado en CD20 se debe a una serie de características favorables de este antígeno: se expresa en casi todos los LNH B, tiene poca tendencia a mutar, no se expresa en células "stem" o en células plasmáticas, no se internaliza o desprende al unirse al anticuerpo y apenas se detecta CD20 soluble. La función de CD20 no es bien conocida pero se sabe que es importante en la función de los canales de calcio de la membrana celular y cuando se inhabilita la supervivencia celular queda comprometida. Queda por definir para el rituximab cuál es la duración óptima del tratamiento, el momento ideal de su utilización y la dosis más apropiada, existiendo estudios en marcha para contestar esas preguntas. El alemtuzumab ha sido recientemente aprobado por la FDA en EEUU para el tratamiento de la LLC refractaria a fludarabina tras el estudio de Keating⁽³³⁾. Otros anticuerpos como apolizumab (Hu1D10) y epratuzumab (CD22) están en estudio.

De los anticuerpos ligados a radioisótopos hay dos en la actualidad con amplia utilización: el Ibritumomab-tiuxetan (Zevalin®) ya comercializado y el Tositumomab. Zevalin es un anti-CD20 unido covalentemente a un quelante, el tiuxetan, que se liga a ¹¹¹In para estudios de imagen y a ⁹⁰Y para objetivo terapéutico. El ⁹⁰Y es emisor beta puro con vida media de 64 horas. El 90% de su energía se absorbe a 5.3 mm con lo que tiene un efecto "cross-fire" de 100-200 células. Para utilizar los éste (y también otros radioconjugados similares) los pacientes reciben primero una dosis de rituximab (250 mg/m²) con objeto de aclarar los linfocitos B circulantes. A continuación se hacen estudios de imagen con ¹¹¹In a las 0 y a las 24 horas para comprobar que a las 24 horas el radiofármaco se fija preferentemente en el volumen tumoral. Una semana después se da una nueva dosis de rituximab para eliminar linfocitos circulantes y a continuación el fármaco con el isótopo activo ⁹⁰Y. Zevalin obtiene tasas de respuesta en linfomas indolentes que doblan las de rituximab^(34,35) y está indicado en LNH indolente refractario o recidivado o en LNH B transformado agresivo incluyendo los refractarios a rituximab. Se puede administrar en régimen ambulatorio con seguridad. Los criterios de exclusión para el tratamiento son la afectación de médula ósea en más de 25%, la radioterapia previa a más del 25% de la médula ósea funcionante, los tratamientos mieloablativos previos, las plaquetas menores de 100.000, los neutrófilos de menos de 1500 o la médula ósea con menos de 15% de celularidad. El tositumomab ¹³¹I es otro anti-CD20 que aún no ha sido aprobado por la FDA. Tiene más dificultad de utilización por el isótopo emisor de radiación gamma y beta, requiere protección tiroidea, cálculos de aclaramiento corporal y régimen de hospitalización. Se ha utilizado en LNH indolentes transformados, fracaso a rituximab e incluso en pacientes con linfomas foliculares previamente no tratados⁽³⁶⁾.

Aunque las respuestas de los radioconjugados son ocasionalmente espectaculares su duración suele ser escasa. Un problema que preocupa es el potencial desarrollo de SMD o LMA con el paso del tiempo ya que los pacientes en los que se utilizan muchas veces han recibido quimioterapia previa incluso con alquilantes y/o radioterapia y tienen una expectativa de vida prolongada. Habrá que esperar tiempo para tener un seguimiento adecuado que permita establecer su verdadero papel, que parece prometedor, en la terapia de los linfomas.

CONCLUSIÓN

Tras repasar sucintamente los avances más destacables de la terapia de los linfomas B en los últimos años, la idea pesimista de que no se ha avanzado demasiado parece que no tiene base. Volviendo a parafrasear al Dr Longo⁽⁴⁾ "hay que admitir que el tratamiento de los linfomas está evolucionando a mejor".

BIBLIOGRAFÍA

1. Farley J, et al. Eucan IARC Cancer Base. Lyon: IARC Press 1999. Updated september 29, 2000.
2. McKean-Cowdin R, Spencer H, Ross R, et al. Declining cancer rates in the 1990s. J Clin Oncol 2002; 18: 2258-2268.
3. European Technology Assesment Network Working Paper. Luxembourg, 1993.
4. Longo D. Lymphoma treatment: You have to admit it's getting better. Curr Opin Oncol 1999; 11: 329-31.
5. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. Mod Pathol 2000; 13: 193-207.

6. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-95.
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
8. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2002; 346: 1937-47.
9. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
10. López-Guillermo A, Monserrat E, Bosch F, Terol MJ, Campo E, Rozman C. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1343-48.
11. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53.
12. Gribben J, Freedman A, Neuberg D, et al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991;325:1525.
13. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, Mc Laughlin P, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphoma. *Blood* 1998; 9: 2955-60.
14. Sánchez Fayos J. Linfomas no Hodgkin difusos de "células grandes". Evolución histórica de los protocolos de poliquimioterapia. *Rev Clin Esp* 1986; 179: 85-93.
15. Fisher R, Gaynor E, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1993; 328: 1002-1006.
16. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;316:1493-1498.
17. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
18. Miller T., Dahlberg S., Cassady Jr., Adelstein D., Spier C., Grogan T. et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21-26.
19. Coiffier B, Lepage E, Brière J, 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.
20. Mac Manus MP, Hoppe RT. Overview of treatment of localized low-grade lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 901-918.
21. Portlock CS. Management of the Low-Grade non-Hodgkin's lymphomas. *Sem Oncol* 1990; 17: 51-59.
22. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1984; 311:1471-5.
23. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT. The treatment of indolent lymphomas: Watchful waiting V aggressive combined modality treatment. *Sem Hematol* 1988; 25: 11-16.
24. Longo DL, Young RC, Hubbard SM, Wesley M, Fisher IR, Jaffe E, Berard C, DeVita VT. Prolonged initial remission in patients with nodular mixed lymphoma. *Annals Int Med* 1984; 100: 651-656.
25. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, Chase E, Coltman C, Miller TP, Fisher IR. 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.
26. Hoffman M, Tallman MS, Hakimian D, Janson D, Hogan D, Variakogis D, Kuzel T, Gordon L, Rai K. 2-chlorodeoxyadenosine is an active salvage therapy in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 788-792.
27. Keating MJ, O'Brien S, Plunkett W, Robertson LE, Gandhi V, Estey E, Dimopoulos M, Cabanillas F, Kemena A, Kantarjian. Fludarabine phosphate: A new active agent in hematologic malignancies. *Sem Hematol* 1994; 31: 28-39.
28. Berdeja JG, Flinn IW. New approaches to blood and marrow transplantation for patients with low-grade lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 335-41.
29. Kogel KE, McSweeney PA. Reduced-intensity allogeneic transplantation for lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 475-83.
30. Mc Laughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. 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: 2825-33.

31. Arranz R, García-Alfonso P, Sobrino P, Zamora P, Carrion R, García-Laraña J, Pérez G, López J, et al. Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: Results from a prospective, multicenter trial with double randomization. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1538-46.
32. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2332-38.
33. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554-3561.
34. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:3793-3703.
35. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized, controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:2453-2463.
36. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I131 tositumomab for chemotherapy refractory low grade or transformed low grade B cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 2001;19:3918-3928.