

Linfoma difuso de células grandes B: pasado, presente y futuro

Miguel JA Alcón Alvarez*, Benjamin Koziner**

*Servicio de Hematología Clínica,
Hospital Militar Central, Buenos Aires, Argentina

**Unidad de Investigaciones Oncohematológicas,
Buenos Aires, Argentina

E-mail: bkoziner@netizen.com.ar

Fecha de recepción: 30-10-01

Fecha de aprobación: 30-11-01



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGIA, Vol. 5 N° 3: 199-209
Noviembre-Diciembre, 2001

RESUMEN

En 1975 DeVita utilizando el MOPP (ó C-MOPP) sugirió que el LD puede ser curado con QT.

En 1979 Jones demostró que el CHOP debe ser usado en primera línea en LD.

En 1986 el SWOG concluye que el CHOP puede curar hasta un 30% de los pacientes con LD. En 1993 se publicó el IPI y el SWOG en un estudio randomizado demuestra que el CHOP y los regímenes de 2° y 3° generación son equivalentes. El grupo PARMA demostró que el TAMO es superior a QT en LD en recaída. El GELA y Gianni (Milan) en estudios randomizados QT vs TAMO demostraron que este último es superior en el grupo IPI desfavorable. No obstante otros ensayos (grupo francés, grupo alemán) randomizados (QT vs QT+TAMO) no mostraron diferencias entre ambas ramas. Estos últimos estudios no son comparables a los primeros por menor dosis de QT previo al TAMO (en la rama respectiva). La recaída es el factor más importante de fracaso terapéutico utilizando TAMO. Existen varias estrategias para evitar la recaída, mejorar la calidad de la RC, mejorar el condicionante ambos combinando QT con terapia dirigida a blanco (target therapy) vacunas antitumorales, inmunoterapia adoptiva, denominadas terapia celular (cell therapy).

Combinando estas estrategias se puede curar hasta un 80% de los casos

Palabras claves: Linfoma - Clasificación - Factores Pronósticos - Tratamiento - Trasplante de Células Progenitoras Hemopoyéticas

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido 26 años desde la publicación de los primeros resultados en el tratamiento de los linfomas no-Hodgkin difusos avanzados con poli-quimioterapia (QT). Durante este lapso estas neoplasias se han clasificado de acuerdo a Rappaport¹, Lukes y Collins², Kiel³, la Working Formulation⁴ (WF), la propuesta REAL⁵, y la clasificación WHO⁶ de 1999. De los

estudios institucionales se ha pasado a los multi-céntricos agrupados en estudios cooperativos nacionales, e internacionales, protocolos secuenciales y randomizados validados por la aplicación de centros terciarios a comunitarios. Han sido motivo de congresos internacionales anuales hasta reuniones de consenso. Se han hecho mejoras en el reclutamiento de pacientes para protocolos terapéuticos; se ha avanzado en la estadificación, identificación de factores pronósticos predictivos de respuesta y probabilidad de cura hasta llegar a tratamientos ajustados a riesgo.

Con el nombre de linfomas difusos de células grandes B (LDCG), se incluyen linfomas clasificados como linfomas difusos de células grandes, difuso de células mixtas, inmunoblástico (WF), difuso centroblástico, difuso centroblástico-centrocítico, inmunoblástico de Kiel. Utilizando en la actualidad la clasificación WHO, evaluando la histología, inmunofenotipo, e información clínica, estos linfomas fueron diagnosticados con una exactitud del 87%. El inmunofenotipo mejoró la certeza diagnóstica un 14%, comprenden el 37% de todos los linfomas, 43% se presentan diseminados, 71% tienen al menos una localización extranodal y 16% médula ósea comprometida⁷.

El comienzo

En 1975, De Vita y col publicaron los resultados del tratamiento con MOPP (o C-MOPP) en 27 pacientes con linfoma histiocítico difuso (Rappaport) en estadio avanzando de acuerdo a Ann Arbor (AA)⁸. Obtuvo 41% de remisión completa (RC), 29% de remisión parcial (RP) y el 37% tuvo una sobrevida libre de enfermedad (SLE) prolongada sugiriendo que estos linfomas avanzados podían ser curado con QT⁹. Fisher y col presentaron los resultados en el tratamiento de

linfomas histiocíticos difusos avanzados; estadios III y IV demostrando similares resultados con C-MOPP y BACOP^{10,11}. En 1979 Jones y col (SWOG) publicaron los resultados de un estudio randomizado entre COP-Bleo vs CHOP-Bleo vs CHOP-BleoBCG en todas las histologías (Rappaport) con estadios avanzados, obteniendo con COP 44%, y con CHOP 58% de RC en linfomas difusos, y con CHOP obtuvieron RC más rápido y la duración de la RC fue más prolongada. Concluye que el CHOP debe ser usado en primera línea en estos linfomas¹².

En 1975 se diseña el M-BACOD, sus resultados se presentan en 1983¹³. En 1981 presentan en forma de abstract el m-BACOD; en 1990. Shipp y col presentaron los resultados de ambos realizados secuencialmente en linfomas difusos avanzados, 81 pacientes con el primer esquema y 131 con el segundo sin límite de edad, 76% estadios III-IV, observando RC en 72-61%, recaída temprana en 19-16% y tardía 9-7% respectivamente. En este trabajo se identificaron factores pronósticos categorizando los linfomas en bajo, intermedio, y alto riesgo¹⁴.

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de USA desarrolló el Promace-MOPP (PM) y el Promace-Citabom (PC). Entre 1981-1988 randomizaron los linfomas difusos (WF) entre PM y PC, estadios III-IV, obteniendo 74 y 86% de RC. La meseta de sobrevida fue de 53 vs 69%, concluyen que el PC es superior al PM¹⁵. En el mismo periodo de tiempo el grupo de Vancouver desarrolló el MACOP-B¹⁶ y posteriormente el VACOP-B¹⁷. Ambos esquemas fueron equivalentes en efectividad resultando en 84-81% de RC, sobrevida libre de fracaso a 8 años con MACOP-B 52%, sobrevida con VACOP-B a 3 años de 60%, con dos y tres factores de mal pronóstico la sobrevida fue de 31 y 16% con ambos regímenes¹⁸.

Coltman y col del SWOG en 1986 presentan resultados finales de todos los protocolos CHOP y concluye que el mismo puede curar el 30% de los pacien-

tes con linfomas difusos y que la edad es un factor pronóstico pretratamiento¹⁹.

En 1992 Vitolo y col (ILSG) ensayan MACOP-B en LDCG, estadios avanzados hasta 68 años en 180 pacientes, observando 71% de RC, 12% de RP, 18% no respondedores (NR). Casi la mitad de las RP pudieron obtener RC con QT de 2° línea, reportando 48% de sobrevida libre de fracaso a 3 años. Aquellos que alcanzaron RC tuvieron sobrevida libre de fracaso a 3 años de 67%. Identificaron además factores pronósticos que permitieron dividir a los pacientes en 3 grupos: de riesgo bajo 80%, intermedio 56%, alto 21% de sobrevida²⁰.

Un año después Barlett y col de Stanford presentaron resultados con MACOP-B en 30 pacientes, aplicando el Índice Pronóstico Internacional (IPI) publicado el mismo año. En el grupo intermedio-alto y alto la sobrevida fue de 58 y 37%, respectivamente²¹.

Los resultados con MACOP-B reportados por los grupos de Vancouver, ILSG y Stanford (336 pacientes de 3 países) fueron concordantes destacándose un subgrupo para el cual el MACOP-B (o su equivalente el VACOP-B) no fue apropiado (utilizando el propio scorer de Vancouver, el del grupo italiano y el IPI).

En 1993 se publican 2 trabajos que cierran una etapa y abren otra. En el primero de ellos Shipp y col publican el IPI que surge del consenso entre varios estudios (comentados arriba) en el cual los pacientes con linfomas difusos que presentan determinadas características vinculadas al huésped, a la enfermedad y a la interacción huésped-enfermedad, se dividen en 4 grupos pronósticos (ver tabla 1). Utilizando el IPI ajustado a edad, los pacientes menores de 60 años en el grupo intermedio-alto y alto (2 y 3 factores presentes) tienen menor RC (56 y 36%) y menor sobrevida libre de recaída a 5 años (41 y 37%)²². El IPI unifica la forma de estratificar por grupos pronósticos y constituye una base racional para desarrollar tratamientos ajustados a riesgo.

TABLA 1
Factores del Índice Pronóstico Internacional

Edad (< 60 vs > 60)	Bajo 0 o 1 factor
LDH (≤ normal vs > 1 x normal)	Intermedio bajo 2 factores
Performance status (0-1 vs 2-4)	Intermedio alto 3 factores
Estadio (I-II vs III-IV)	Alto 4 o 5 factores
Compromiso extra nodal (≤ 1 vs > 1)	
Pacientes (< 60 años) (índice ajustado a edad)	Bajo 0 factor
Estadio (I-II vs III-IV)	Intermedio bajo 1 factor
LDH (≤ normal vs > normal)	Intermedio alto 2 factores
Performance status (0-1 vs 2-4)	Alto 3 factores

En el segundo trabajo Fisher y col (SWOG) randomizaron pacientes con LDCG en cuatro ramas CHOP vs m-BACOD vs PC vs MACOP-B. No encontraron diferencias entre las ramas incluyendo el IPI (dato que menciona pero no detalla). Este estudio termina con la especulación de que los regímenes de 2º y 3º generación (m-BACOD, PC, MACOP-B) podían ser superiores a CHOP²³. Con los esquemas de poliquimioterapia que contienen antraciclinas pueden ser curados más del 50% de los pacientes con LDCG que presentan un IPI bajo, intermedio-bajo.

El paso siguiente

Desde los primeros resultados con QT hasta fines de los 80 todos los tratamientos mostraban que la resistencia a los agentes empleados era la causa principal del fracaso terapéutico. El IPI contribuyó a demostrar que subgrupo era resistente, constituyendo casi la mitad de los LDCG avanzados. Varios grupos han estudiado los mecanismos de resistencia y los factores biológicos asociados, como ciertas alteraciones citogenéticas^{24, 25} expresión del gen MDR y la glicoproteína P de membrana, su funcionamiento²⁶, concentración de la beta 2 microglobulina²⁷, sobreexpresión del bcl-2²⁸, el CD 44 soluble²⁹, IL-6³⁰, factor de crecimiento fibroblástico³¹, que están asociados a menor respuesta a tratamientos con QT.

Los caminos propuestos para superar la resistencia pueden resumirse en: 1) intensificación de dosis (ID), 2) nuevas asociaciones de drogas y formas de administración, 3) nuevas drogas, 4) moduladores del mecanismo de eflujo de drogas, 5) nuevos agentes.

El fundamento para el primer punto lo aportan los trabajos de Schabel³², Frei³³, y Hryniuk^{34, 35}. Básicamente hay agentes que a mayor dosis demuestran mayor actividad. Estas evidencias fundamentan "el más es mejor" o ID. Los ejemplos del punto 2 lo aportan las asociaciones desarrolladas en linfomas resistentes-recaídos que al demostrarse actividad antitumoral (actividad de resistencia no cruzada) se escalan a 1º línea. Así surgieron las asociaciones ifosfamida-etoposide, platino-citosina arabinosido³⁶, y constituyen el fundamento de los protocolo del grupo MD Anderson³⁷. También corresponden a esta línea, el desarrollo de los esquemas infusionales EPOCH³⁸, CDE³⁹ que demostraron actividad en linfomas resistentes a antraciclinas (no mayor a 15%) y en recaídos (30 a 50%). No se han presentado resultados en 1º línea asociando esquemas en bolo con infusionales (tipo EPOCH-CDE).

La ID no sólo tiene fundamento en modelos "in vitro" o animales, El estudio Parma demostró que el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) es superior a QT en LDCG recaídos (sobrevida 53% vs 32%) y aportó el fundamento para ensayarlo en 1º línea⁴⁰. Junto con el estudio SWOG y el IPI, el estudio Parma marcó un camino. Una mención especial merecen los ensayos del GELA (Grupo Francés para el Estudio y Tratamiento de Linfomas en el Adulto), que desarrollaron un esquema con inducción, consolidación e intensificación. La inducción incluía ID de doxorubicina y ciclofosfamida. El primer protocolo LNH- 80 fué piloto⁴¹. En el segundo (LNH- 84), reclutaron 735 pacientes de Francia y Bélgica realizado en centros terciarios y comunitarios, incluyendo

TABLA 2
Resultados de poliquimioterapia

Grupo	RC	RP	NR	SLE	Grupo Desfavorable	Ref
SWOG					No diferencias	23
CHOP	44%	36%	41%			
PC	56%	31%	46%			
MACOP-B	51%	32%	41%			
m-BACOD	48%	34%	46%			
ILSG						20
MACOP-B	71%	11%	18%	67%	RC 42%, SV 41% ²	
Vancouver						18
MACOP-B	84%			52%	SV31% y 18%	
Stanford						21
MACOP-B	77%			38%	SV 58% y 37%	
DFCI¹						14
m-BACOD	61%	22%	14%	74%	RC 36%, SV 17%	
NCI						15
P-C	86%			69%		
GELA						42-43
LNH-84	75%	9%	8%	56%	RC 61%, SV 41%	

¹Danna Farber Cancer Institute

²Sobrevida

linfomas B y T agresivos. Los resultados fueron: RC 75%, RP 9%, NR 8%, muerte tóxica 5%. El 50% de las RP obtuvieron RC con otra QT, 56% permanecían vivos y en RC a 3 años⁴². Con los resultados del LNH-84 elaboraron un índice pronóstico arribando a la conclusión que los grupos desfavorables requieren otra modalidad terapéutica⁴³ (en la Tabla 2 se encuentran detallados los resultados de los estudios con QT arriba mencionados).

Hacia un intento de cura

En 1992, los grupos de City of Hope y Stanford presentaron un estudio piloto en linfomas de mal pronóstico. En 20 pacientes en RC consolidados con TAMO, reportaron 84% de sobrevida libre de recaída con una media de seguimiento de 34 meses⁴⁴. El mismo grupo en 1997 amplió el estudio y seleccionó pacientes con linfomas agresivos menores de 60 años, IPI con 2 y 3 factores adversos derivados de centros comunitarios en RC ó RP para realizar TAMO ó con células precursoras hemopoyéticas de sangre periférica (TACPHSP). En 52 pacientes la sobrevida libre de enfermedad fue de 82% a 3 años, IPI intermedio-alto 92%, alto 87%⁴⁵. Pettengel y col (Manchester) realizaron un pequeño estudio randomizado QT vs QT+TAMO en linfomas difusos con 2 y 3 factores del IPI, observando una sobrevida libre de eventos a 3 años con QT de 35% vs TAMO 64%. Menciona que este resultado justifica un estudio formal randomizado⁴⁶. En 1997 Vitolo y col publicaron un ensayo con ID+TAMO en el subgrupo de mal pronóstico utilizando MACOP-B (ver arriba). El esquema tiene 3 fases: a) MACOP-B (8 semanas), b) Mitoxantrona+Ara- C+G-CSF, c) BEAM.

Se trataron 50 pacientes, observando 72% de RC, fracaso terapéutico en 28% (22% NR, 6% muerte tóxica). De los RP/NR a la inducción el 56% respondieron a la consolidación y al BEAM, con sobrevida libre de enfermedad a los 32 meses de 69%⁴⁷.

De acuerdo a la estratificación pronóstica en el estudio anterior con MACOP-B la sobrevida libre de enfermedad a 3 años es de 41% vs 69% con TAMO.

La importancia de este estudio radica en que siendo un estudio secuencial se trataron a los pacientes de mal pronóstico con una modalidad distinta y que la ID puede revertir la resistencia a la QT. Haioun y col (GELA) luego del LNH-84 iniciaron un estudio LNH-87-2 randomizando QT vs QT + TAMO en linfomas agresivos, no encontraron diferencias entre las dos ramas, posteriormente en un análisis retrospectivo focalizado en los subgrupos con IPI desfavorable a 5 años la sobrevida libre de enfermedad fue: QT 39% vs QT+TAMO 55%⁴⁸. La actualización a 8 años muestra iguales resultados: QT 39% vs QT+TAMO 55%⁴⁹. Este es el estudio randomizado más numeroso y con mayor seguimiento, las conclusiones fueron:

a) la QT previa (en este protocolo es con ID de doxorubicina y ciclofosfamida) es un factor importante pues influye en la calidad de la remisión, b) los pacientes en RC se benefician de un tratamiento mieloablato.

Gianni y col (de Milan) publicaron en 1997 un estudio randomizado entre MACOP-B (50 pacientes) y un esquema secuencial más TAMO, (48 pacientes). De acuerdo a IPI intermedio-alto y alto la RC en QT fue de 70% secuencial 96%. A 7 años la sobrevida libre de progresión con QT fue de 55% y con el secuencial 81%⁵⁰.

Otros investigadores han presentado sus experiencias con ID+TAMO. Sttopa y col en un estudio de 20 pacientes concluyó que la ID puede ser potencialmente curativa en el subgrupo desfavorable del IPF⁵¹. Santini y col (Grupo Cooperativo Italiano) en un estudio randomizado observó una mayor sobrevida libre de enfermedad en el grupo de ID+TAMO 87% vs 48%⁵². Cortelazzo y col (Bergamo) en un estudio secuencial de 82 pacientes con igual protocolo que Vitolo del ILSG obtuvo QT 67% de RC, recaídas 40%,

TABLA 3
Resultados con trasplante en 1° línea, en grupo desfavorable

Grupo	Año/n Pac.	Random	RC,QT-T	SLE/QT-T	Ref
GELA	2000/456	Si	61% ²	39% - 55%	49
C.of H/S	1997/52	No		89% ¹	45
ILSG	1997/50	no/secuenc.	72%	69%	47
Milan	1997/98	Si	55% - 96%	55% - 81%	50
ICSG	1998/63	Si	75% - 73% ³	48% - 87%	52
Manchester	1996/33	Si	82% - 79%	35% - 61%	46
Cortelazzo	1999/82	no/secuenc	61% - 70%	41% - 59%	53

¹pacientes seleccionados en RC/RP.

²utilizan igual QT de inducción para ambas ramas

³la RC se determina al final del tratamiento en cada rama

sobrevida libre de eventos 41%, con TAMO observó 70% de RC, recaídas 30%, supervida libre de eventos 59%⁵³ (ver tabla 3)

Se han publicado otros estudios randomizados (QT vs QT+TAMO) en pacientes con LDCG, tanto el ensayo de Reyes y col⁵⁴, como el de Kaiser y col⁵⁵, no mostraron beneficios en emplear TAMO, ambos estudios tienen en común que los pacientes de la rama con TAMO recibieron menos ciclos de QT. No son comparables a los trabajos de Haioun, Gianni y Santini. Una posible causa de fracaso en demostrar superioridad del TAMO vs QT en los trabajos francés y alemán puede ser la carga tumoral previa al TAMO (mayor en los que reciben menos ciclos de QT previa), teniendo en cuenta que los pacientes con IPI desfavorable presentan mayor resistencia a los tratamientos con poliquimioterapia, (ver conclusión del resultado final del estudio GELA).

Kluin-Nelemans y col (EORTC) publicaron un estudio randomizado (QT vs QT+TAMO) en varios subtipos de linfomas, 50% LDCG, 70% IPI favorable, obtuvieron a 5 años en la rama de QT 56% de tiempo libre de progresión (TLP), 77% de supervida, en la rama de TAMO TLP 61%, supervida 68%. Debido al bajo porcentaje de pacientes con IPI desfavorable no se ha podido evaluar este subgrupo. Concluyen que los pacientes con LDCG IPI favorable no deben ser tratados con TAMO⁵⁶.

En 1999 se publicaron las conclusiones de una reunión de consenso sobre ID en LDCG, Trasplantar pacientes en 1° línea estuvo aconsejado en IPI desfavorable con evidencia 1 y 257. Los estudios Gianni, GELA, ILSG, constituyen alguna evidencia en favor de tratar pacientes con LDCG IPI desfavorable con ID+TAMO, los estudios de Stanford y del Grupo Cooperativo Italiano favorecen la indicación de tratamientos mieloblátivos. De todos modos los pacientes con 3 factores del IPI continúan teniendo mal pronóstico, inclusive empleando ID+TAMO/TACPHSP. Se deberá aguardar los resultados de nuevos ensayos randomizados para saber si la QT+TAMO constituye el tratamiento standard en LDCG IPI desfavorable

Hay varios problemas para resolver en el TAMO:

1) Inducción: Al ser linfomas resistentes el primer objetivo es alcanzar RC ó enfermedad mínima al momento del condicionante. Lo más racional es utilizar algunos de los enfoques para superar resistencia (como se explicó arriba), el más desarrollado es la ID (como utiliza GELA, Gianni y en menor medida el ILSG)

2) Fuente de células progenitoras hemopoyéticas (CPH): con sangre periférica se obtiene mayor número de CPH, con menor tiempo de recuperación hematológica y es de más fácil obtención. Un proble-

ma es la contaminación de células tumorales en casos de MO comprometida.

Los mejores esquemas de movilización son los que combinan QT + factores de crecimiento hemopoyético (FCH). Estos esquemas deben tener: a) actividad antitumoral y b) no ser tóxico a nivel de célula troncal (CD34+)

3) regímenes condicionante: no hay consenso acerca del beneficio de la irradiación corporal total (ICT) ya que la dosis de irradiación que recibe el tumor es menor que la que se administra en forma localizada y que es la dosis efectiva (la irradiación corporal total fue diseñada como inmunosupresor y mieloblátivo). La ICT tiene algunos efectos adversos que aumentan la morbi-mortalidad y puede ser reemplazado por drogas. De momento no existen evidencias que un condicionante en base a drogas sea mejor que otros⁵⁸.

4) recaída: un importante porcentaje de pacientes que reciben trasplantes recaen. Deben desarrollarse estrategias para el tratamiento de la enfermedad mínima residual (EMR). Lo más racional es tratarlo con nuevos agentes (punto 5 de resistencia, ver arriba).

Hay 3 formas de ID para la inducción: a) aumentar la dosis de las drogas que componen el esquema, b) disminuir el intervalo entre ciclos, c) ambos.

Cada droga tiene una máxima dosis tolerable (MTD) que es la escala anterior a la dosis limitada por la toxicidad (DLT). El advenimiento de los factores de crecimiento hemopoyético (FCH) hace posible el desarrollo de los esquemas con ID. Las drogas más activas en LDCG son la doxorubicina y la ciclofosfamida. Shipp y col evaluaron 30 pacientes con linfomas agresivos y de mal pronóstico de acuerdo a su índice (empleando m-BACOD, ver arriba) en un estudio piloto para determinar la MTD de ciclofosfamida y doxorubicina en un esquema tipo CHOP, con soporte de FCH. La MTD para ciclofosfamida fué de 4g/m² y doxorubicina 70mg/m². El 65% de los ciclos se complicaron con episodios febriles en neutropénicos, se obtuvo 86% de RC, y 79% de las RC continúan libres de progresión con una media de 20 meses⁵⁹. Gordon y col en un estudio multicéntrico trataron 74 pacientes (46% IPI desfavorable) con PC al doble de la dosis del standard, con soporte de FCH se incluyeron varias histologías, todas agresivas. En el subgrupo IPI desfavorable 68% de RC, 71% de supervida libre de enfermedad a los 4 años⁶⁰.

Santoro y col presentaron un estudio de ID tipo CHOP (I-CHOP). La dosis de doxorubicina se fijó en 75 mg/m² y se escaló la ciclofosfamida. La MTD fué 2750 mg/m² cada 21 días. Trataron 87 pacientes con linfomas agresivos B y T, IPI desfavorable solo 11. Los

TABLA 4
Cálculo de Intensidad de Dosis Relativa (RID) de Doxorubicina (Dox) y Ciclofosfamida (Cy) de acuerdo a la fórmula de Hryniuk³², en base a CHOP=1

	Dox	Cy	Ref.
PC	0,3	0,7	15
MACOP-B	1,5	0,7	18
LNH-84	2,2	2,4	42
I-CHOP (2 sem)	2,2	3,5	62
MegaCHOP	1,4	5,3	59
PC x2	2	2	60

*se agrega citosina arabinosido; etopósido; metotrexato

linfomas avanzados obtuvieron 86% de RC, con sobrevida a 3 años de 60%⁶¹. El mismo grupo realizó otro estudio I-CHOP administrado cada 15 días (la MTD de ciclofosfamida fué de 1750 mg/m²). El autor postula un estudio randomizado entre CHOP vs I-CHOP ó I-CHOP vs TACPHSP⁶². Tanto el I-CHOP cada 21 ó 15 días fué fácil de administrar en forma ambulatoria y el índice terapéutico (IT) parece superior al esquema de Shipp. Algunos de estos ejemplos pueden ser utilizados en la inducción del tratamiento de los LDCG desfavorables. (En la Tabla 4 se presenta la ID en base a CHOP de los regímenes de QT).

El futuro en el presente

En el ítem nuevos agentes para superar resistencia (punto 5) incluimos la acción citotóxica antitumoral no mediada por drogas: 1) Anticuerpos Monoclonales no conjugados y conjugados, 2) vacunas antitumorales, 3) Efecto Injerto vs Linfoma.

Erlich a principio del siglo XX concibió la respuesta inmune contra el cáncer, fundamentalmente basada en anticuerpos⁶³. Kholer y Milstein describen la técnica del hibridoma en el cual se pueden fabricar importantes cantidades de anticuerpos frente a un antígeno determinado⁶⁴. Los anticuerpos reconociendo un antígeno pueden actuar mediados por complemento, ó citotoxicidad celular directa incluso se describe un efecto directo antiproliferativo. El mecanismo de resistencia ante drogas no se presenta ante anticuerpos ya que son agentes de resistencia no cruzada. En linfomas agresivos Coiffier y col en 1998 publicaron los resultados de un estudio fase II incluyendo 30 pacientes recaídos-resistentes tratados con antiCD20 durante 8 semanas. Obtuvieron 37% de respuestas⁶⁵. El mismo autor presentó en forma de abstract un estudio randomizado entre CHOP vs CHOP+antiCD20 en LDCG mayores de 60 años obteniendo RC 60%vs 76%, SLE 49% vs 69%, SV 68% vs 83%⁶⁶. En un estudio fase II, Vose y col evaluaron la combinación CHOP+antiCD20 en LDCG, 30% ma-

yores de 60 años, 73% estadio avanzado, 24% médula ósea comprometida, IPI con 2 ó más factores 54%, 46% BCL-2 en MO y/ó SP (reordenamiento) respectivamente. Observaron que de los casos BCL-2+ que obtuvieron RC, 61% se convirtieron en BCL-2 negativo⁶⁷. Ambos estudios muestran que se puede combinar QT y antiCD20. Ambos pueden tener acción sinérgica e influir en la calidad de la respuesta. Kaminski y col utilizaron antiCD20 conjugado con I-131 (dosis no mieloablativa) en un estudio fase I-II, en 17 pacientes con LDCG no tratados y obtuvieron 41% de respuesta (ninguna RC) pero esta fue de corta duración⁶⁸. Un dato muy importante es que el tumor cuando es expuesto nuevamente al anticuerpo vuelve a responder. La experiencia con antiCD20 en LDCG es menor que en linfomas foliculares pero podría tener su rol:

a) a lo largo del tratamiento citorreductor (CR) en un programa de trasplante en 1° línea (inducción-mobilización)

b) el antiCD20-I-131 con dosis mieloablativas puede ser usado en la etapa del condicionante (pudiendo tener mayor actividad antitumoral). Press y col del Fred Hutchinson Cancer Center presentaron un estudio Fase I-II de escalonamiento de dosis usando antiCD20 conjugado con I-131 (dosis mieloablativas) conjuntamente con VP16-Cy y soporte autólogo de MO/CPHSP. El objetivo fué administrar mayor dosis de irradiación a las células tumorales con menor irradiación al resto del organismo, disminuyendo la toxicidad. En este trabajo se reclutaron 52 pacientes, 28% eran linfomas agresivos, resistentes-recaídos, estadios III-IV, edad media 47 años (34-58 años). El grupo de linfomas agresivos tuvo una sobrevida de 80%, sobrevida libre de progresión de 70% a 4 años. La comparación con un grupo que recibió ICT-VP16-Cy (en un estudio previo) demostró que tanto la sobrevida, como la sobrevida libre de progresión fué superior con antiCD20-I-131, a pesar que no fué un estudio randomizado, estos resultados argumentan que la radioinmunoterapia dirigida a órgano blanco puede ser preferible a la ICT⁶⁹.

3) Las vacunas antitumorales tienen como objetivo provocar un reconocimiento específico de antígenos asociados al tumor (TAA) en orden a producir una memoria inmune persistente. Hay evidencia experimental que indica que en el estado de enfermedad mínima residual (EMR) es posible producir una cura significativa por inmunización⁷⁰⁻⁷¹. La estrategia consiste en que el sistema inmune celular reconozca al TAA deseado para destruir la célula blanco. Existen varias metodologías:

a) células tumorales propias del paciente, b) células tumorales allogenicas c) células tumorales modificadas químicamente ó genéticamente

(transducidas para producir GM-CSF y CD40L que aumentan el reclutamiento de células dendríticas - CD-). En este tipo de vacuna la CD es un puente entre la célula. Tumoral (con el TAA) y los linfocitos T. También transduciendo con genes productores de IL-2 y B7-1 se pueden estimular directamente los LT, d) proteínas solubles, e) vacunas peptídicas.

f) vacunas virales (formas recombinantes de TAA. Se transducen microorganismos atenuados con genes productores de TAA), g) vacunas ADN, h) vacunas virales + vacunas ADN

i) pulsos de CD. Se obtienen CD de monocitos sangre periférica del paciente, se cultivan y se exponen al TAA, la CD lo internaliza y al ser la célula presentadora de antígenos (APC) más importante, esta activa al sistema inmune celular para estimular células T citotóxicas (CTL) (que son capaces de reconocer el TAA presente y eliminar el blanco). Se pueden combinar varias estrategias, CD modificadas con terapia génica+TAA como proteína de fusión (con receptores de alta afinidad).

Los tumores linfoides diferenciados presentan inmunoglobulinas de superficie con secuencias antigénicas específicas estas regiones se denominan idiotipos y son reconocidas por anticuerpos anti-idiotipo o por CTL. Se elaboran vacunas a partir de inoculación de idiotipos (vacunas peptídicas), en estos tumores es mejor utilizar pulsos de CD⁷².

Esta estrategia ha sido publicada en linfomas indolentes⁷³. Una alternativa es fusionar células tumorales con CD⁷⁴, también se puede transformar linfocitos B malignos en APC⁷⁵. Además se ha demostrado mecanismo antitumoral a partir de CD frente a TAA de linfomas T⁷⁶. La respuesta inmune es más significativa y persistente utilizando CD frente a TAA que con vacunas a partir de TAA. A pesar de que se dispone de pocas publicaciones en el uso clínico de células dendríticas, el principio se encuentra probado.

La expansión de CD ex vivo a partir de monocitos ó células CD34+ de sangre periférica, el reclutamiento de subpoblaciones T frente a estas APC y la creación de CTL a antígenos tumorales (TAA) (en el caso de linfomas B idiotipos de inmunoglobulinas de superficie, en los linfomas T idiotipos de receptor T) es una estrategia para superar resistencia a drogas y puede ser empleada para evitar recaídas post-TACPHSP.

Existe evidencia de que los linfocitos T (LT) que infiltran tumores pueden intervenir en la reacción inmune celular contra el tumor. Ansell y col analizaron cuantitativamente los linfocitos T CD3+, CD4+, CD8+ y linfocitos natural killer en 72 biopsias de pacientes con LDCG-B. Hallaron que los pacientes con menor sobrevida libre de fracaso y sobrevida

global tenían menor cantidad de linfocitos CD4+ activados⁷⁷. Otro mecanismo para superar resistencia a drogas es el "efecto injerto vs tumor". Observado en trasplante allogénico de médula ósea/CPHSP (como es descrito en leucemia mieloblástica aguda, mieloides crónica, mieloma, entre lo más y mejor explorados). Lundberg y col, en 1991 publicaron la experiencia con TAMO en 11 pacientes con LDCG en recaída-sensible ó resistentes utilizando depleción T (con antiCD3). El 54.5% permanecían vivos en RC, estos pacientes tenían al momento del trasplante enfermedad menos voluminosa que los que presentan fracaso terapéutico por muerte tóxica o progresión⁷⁸. El TAMO en linfomas se asocia a mayor mortalidad (TRM), que compensa la menor recaída como demuestran los trabajos de Jones⁷⁹, Chopra⁸⁰, Ratanatharathorn⁸¹.

El TAMO tiene un primer obstáculo que restringe su indicación, cual es el de disponer donante y la edad, el segundo inconveniente la TRM. Existen en progreso varias estrategias para disminuir la TRM, una de ellas es el trasplante no mieloablativo (TNM). En este contexto se disminuye la "tormenta de citoquinas" con un régimen menos tóxico (pero lo suficientemente inmuno-supresor como para facilitar el implante), y desarrollar una quimera mixta linfocitaria. La transformación de quimera mixta en completa se puede inducir suprimiendo la inmunosupresión o con infusión de linfocitos del donante (DLI). Ambos son causa de enfermedad injerto contra huésped aguda (EICH) y mortalidad. Existen varias estrategias para disminuir la EICH luego de la DLI: a) dosis escalonadas de linfocitos^{82,83}, b) infusión de subtipos de linfocitos^{84,85}, c) modificación génica de linfocitos⁸⁶. Kottaridis y col publicaron una experiencia con TNM en 44 pacientes con enfermedades hematológicas malignas de las cuales 6 eran LDCG recaídos de TAMO, y linfoma de bajo grado en transformación. Utilizaron Melfalan/Fludarabina/AntiCD52 invivo, CPHSP + CSA. Un solo paciente desarrolló EICH leve, 66% vivos en RC. El objetivo de este estudio fué explorar la incidencia de implante, EICH aguda-crónica, y el impacto del condicionante para controlar la enfermedad⁸⁷. Tuvieron en este grupo de pacientes de muy mal pronóstico 17% de TRM en los que recibían un segundo trasplante vs 50-80% de TRM en segundo trasplante allogénico mieloablativo^{88,89}. Estos autores destacan la acción del antiCD52 (Campath-1H) para disminuir la severidad de la EICH comparada con otras formas de profilaxis.

Existe la posibilidad tanto de realizar esta modalidad en 1º recaída (en aquellos que dispongan donante y menores de 60 años) como luego de un TACPHSP.

TABLA 5
Estrategias para superar resistencia

ID sin soporte de CPH	Shipp ⁵⁹ , Gordon ⁶⁰ , Santoro ⁶²	Nivel Fase I-II
ID+soporte de CPH	GELA ⁴⁹ , Gianni ⁵⁰	Nivel Fase III
Anticuerpos Monoclonales	Coiffier ⁶²	Nivel Fase I- II
No Conjugados		
Conjugados con I-131	Press ⁶⁹	Nivel Fase I-II
Vacunas Antitumorales	Hsu ⁷³	Nivel Fase I-II
PulsoCD +/- T.Génica		
TNM	Kottaridis ⁶⁷	Nivel Fase I-II
T "menos tóxico"	Cull ⁹⁰	Nivel Fase I-II

A mitad de camino entre el TNM y el TAMO/CPHSP esta el programa BEAM-CAMPATH-1H publicado por Cull y col. Emplearon el BEAM (condicionante muy activo en linfomas) en el contexto de un allogeneico, 12 pacientes con linfomas indolentes resistentes-avanzados que no clasificaban para trasplante autólogo, usaron CSA+MTX como profilaxis de EICH, el CAMPATH in vivo previo a la infusión de CPH se empleo con 2 objetivos 1) inmunosupresor, 2) depleción T in vivo (por la persistencia del anti CD52 circulante en el momento de la infusión de CPH), TRM en el 1° año 2/12 (uno de ellos trasplante mismatch), supervivida libre de enfermedad a 3 años 60%. A pesar que este trabajo incluye escaso número de pacientes y ningún LDCG, todos tienen enfermedad resistente-avanzada con MO comprometida. El BEAM es más intenso que los que se utilizan en los TNM, tiene baja toxicidad (menor tormenta de citoquinas) el CAMPATH depleciona LT del donante in vivo que junto a profilaxis convencional presenta un grado de EICH leve (paciente mismatch). Esta modalidad de trasplante allogénico "menos tóxico" con actividad antitumoral del condicionante, efectiva profilaxis de EICH puede constituir una tercera modalidad⁹⁰, (en la tabla 5 se exponen las estrategias para superar resistencia).

CONCLUSIONES

Antes del advenimiento de QT los linfomas de histología agresiva (LDCG) avanzados, estadios III-IV eran incurables. En la actualidad los regímenes con antraciclinas pueden curar hasta un 30%. El desarrollo de factores pronósticos universalmente aceptados incluidos en el IPI (al cual pueden agregarse otros), permitió caracterizar subgrupos que requieren nuevas alternativas terapéuticas desarrollando estrategias ajustadas a riesgo. En esta categoría están incluidos hasta un 50% de estos linfomas. El fracaso terapéutico de debe a resistencia de los regímenes de QT, evidenciándose tanto para alcanzar RC como por la recaída de los que alcanzan la remisión. Los regímenes con ID (para doxorubicina y ciclofosfamida) usando FCH (tipo GM-CSF, G-CSF) constituyen una posibilidad

para superar resistencia, y obtener mayores porcentajes de RC. El agregado de anticuerpos monoclonales (antiCD20) pueden potenciar la acción antitumoral de los regímenes de ID+FCH. Los protocolos con ID+TACPH primariamente utilizados en linfomas recaídos-resistentes, luego escalados a 1° línea responden racionalmente al IPI, pueden potenciarse con antiCD20 con I-131 dosis mieloablativas.

La inmunoterapia con pulsos de CD (aunque en sus comienzos) puede ser empleada como tratamiento de la EMR, también el efecto injerto vs linfoma del TAMO-CPHSP puede ser una alternativa con un intento curativo en aquellos pacientes con donante compatible, existiendo constante desarrollos de estrategias para disminuir la TRM.

Cada década se caracteriza por el desarrollo de un camino, la quimioterapia, en los 80, el "más es mejor" ó ID en los 90, la terapia dirigida al blanco (target therapy), la terapia celular (cell therapy) (pulsos de CD +/- terapia génica, inmunoterapia adoptiva-efecto injerto vs tumor) en la nueva década. Estos caminos en pacientes menores de 60 años pueden lograr curar hasta un 80% de los casos.

SUMMARY

In 1975, De Vita et al using the MOPP (C-MOPP) regimen reported that DL could be cured with QT.

In 1979 Jones et al provided evidence arguing that CHOP should be used as first line in DL.

In 1986, the SWOG demonstrated that CHOP could cure almost 30% of the patients with DL. In 1993 it was published that the IPI was a reliable prognostic scheme, and the SWOG in a randomized study, proved that CHOP and the 2° and 3° generation QT were equivalent. The Parma study convincingly showed that ABMT is superior to QT in relapsed DL. The GELA and Gianni (Milan) in randomized studies comparing QT vs ABMT demonstrated that the latter program is superior. The relapse is the most important factor of therapeutic failure after ABMT. There are a number of strategies in order to avoid relapse and improve CR quality, including upgrading the conditioning regimen and combining both, QT plus target therapy antitumor vaccines, adoptive immunotherapy.

Key words: Lymphoma-Classification - Prognostic Factors - Treatment - Stem Cell Transplantation

BIBLIOGRAFÍA

1. Rappaport H, Tumors of Hematopoietic System in Atlas of Tumor Pathology 1966, sec III fasc 8, Armed Force Institute of Pathology, Washington DC.
2. Lukes R, Collins R, Immunologic characterization of human malignant lymphomas *Cancer* 1974; 34:1488-1503.
3. Lennert K, Mobri N, Stein H, Kaiserling E, The Histopathology of Malignant Lymphoma. *B J Haematol* 1975; 31: (suppl) 193-203.
4. Non-Hodgkin's Lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2110-2135.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al, A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1391-1392.
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al, The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies: report of the Clinical Advisory Committee Meeting. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-3849.
7. Armitage JO, Weisenburger DO, New Approach to classifying Non-Hodgkin's Lymphomas: Clinical Features of the Mayor Histologic Subtypes. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-2795.
8. Carbone PP, Klapan HS, Musshoff K et al, Report of the Committee on Hogkin's Disease Staging Classification. *Can Res* 1971; 31: 1860-1861.
9. DeVita VT, Canellos G, Chabner B et al, Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma, A Potentially Curable Disease. *Lancet* 1975; 1: 248-250.
10. Schein PS, DeVita VT, Hubbard S et al, Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 1976; 85: 417-422.
11. Fisher RV, DeVita VT, Johnson B et al, Prognostic Factors for Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma Following Treatment with Combination Chemotherapy. *Am. J. Med* 1977; 83: 177-182.
12. Jones SE, Grozea PN, Metz EN et al, Superiority of Adriamycin-Containing Combination Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Lymphoma. *Cancer* 1979; 43: 417-425.
13. Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS et al, Improve prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *J. Clin. Oncol* 1983; 1:91-97.
14. Shipp MA, Yeap BY, Harrington DP et al, The m-BACOD combination chemotherapy regimen in Large Cell Lymphoma: Analysis of the Completed Trial and comparison with the M-BACOD Regimen. *J.Clin Oncol* 1990;8:84-93.
15. Longo DI, DeVita VT, Duffey P et al, Superiority of Promace-Cytabom over Promace-MOPP in the treatment of Advanced Diffuse Aggressive Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial. *J. Clin. Oncol* 1991; 9: 25-38.
16. Klimo P, Connors JM, MACOP-B chemotherapy for the treatment of advanced diffuse large cell lymphoma. *Ann. Intern. Med* 1985; 102: 596-602.
17. Connors JM, Hoskins P, Klasa R et al, VACOP-B: 12 weeks chemotherapy for advanced stage diffuse large cell lymphoma: Efficacy is sustained and toxicity reduced compared to MACOP-B. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 254 (abst 983).
18. O'Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, Connors JM, MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphoma and MOPP-ABV in Hodgkin's disease. *Ann. Oncol* 1991; 2: (suppl 1) 17-23.
19. Cabanillas CA, Dahberg S, Jones SE et al, CHOP is curative in thirty percent of patients with large cell lymphoma: A twelve years South West Oncology Group follow up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: 197 (abst 774).
20. Vitolo V, Bertini M, Brusamolino E et al, MACOP-B treatment in diffuse Large Cell Lymphoma: Identification of Prognostic Groups in an Italian Multicenter Study. *J. Clin. Oncol* 1992; 10: 219-227.
21. Bartlett N, Kwak L, Horning S, MACOP -B-Radiation therapy of Diffuse Large Cell Lymphoma analysis of the Stanford Results According to Prognostic Indices. *Cancer* 1993; 71: 4034-4042.
22. Shipp M, Harrington DP, Anderson JR et al, A predictive model for aggressive NHL: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med* 1993; 329: 987-994.
23. Fisher RI, Gaynor ER, Dhaberg S et al, Comparison of a Standard Regimen (CHOP) with three Intensive chemotherapy regimen for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. *N. Eng. J. Med* 1993; 328: 1002-1006.
24. Cabanillas F, Pathak S, Grant G et al, Refractoriness to Chemotherapy and Poor Survival Related to Abnormalities of Chromosomes 17 and 7 in Lymphoma. *Am. J. Med* 1989; 87: 167- 172.
25. Schouten H, Sanger WG, Weisenburger DO, Anderson J and Armitage JO for the Nebraska Lymphoma Study Group, Chromosomal Abnormalities in Untreated Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma: Associations With Histology, Clinical Characteristics and Treatment Outcome. *Blood* 1990; 75: 1841-1847.
26. Chabner B, Bates S, Fojo A, Spolyar M and Wilson W, Drugs Resistance in Adult Lymphomas *Semin Hematol* 1994; 7: 1518-1857.
27. Swan F, Velasquez W, Tucker S et al, A New Serologic Staging System for Large Cell Lymphoma Based on initial B2-Microglobulin and Lactate Dehydrogenase Level. *J. Clin. Oncol* 1989; 7:1518-1527.
28. Gascoyne R, Adomat S, Krajewski S, Krajewska M et al, Prognostic Significance of Bcl-2 Protein Expression and Bcl-2 Gene Rearrangement in Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997; 90: 244-251.
29. Ristamaki R, Joensuu H, Lappalainen K, Teerenhovi and Jaikenen S, Elevated Serum CD 44 Level Is an Associated With Unfavorable Outcome in Non-Hodgkin's Lymphoma *Blood* 1997; 90 : 4039-4045.
30. Seymour J, Talpaz M, Cabanillas F, Wetzler M and Kurzrock R, Serum Interleukin 6 Level Correlate With Prognosis in Diffuse Large Cell Lymphoma. *J.Clin Oncol* 1995;13:575-582.
31. Salven P, Teerenhovi L, Joensuu H, A High Pretreatment Serum Basic Growth Factor Concentration is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1999; 94: 3334-3339.
32. Schabel FM, Griswold DP, Corbert TH et al, Increasing the therapeutic response rate to anticancer drugs by applying the basic principles of pharmacology. *Cancer* 1984; 50: 1160-1167.
33. Frei E III, Canellos GP, Dose: A Critical Factor in Cancer Chemotherapy. *Am. J. Med* 1980;69: 585-594.
34. Hryniuk WM, Bush H, The Importance of dose intensity of chemotherapy of metastatic breast cancer. *J. Clin Oncol* 1984; 2: 1281-1288.
35. Hryniuk WM, The Importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Imp Adv Oncol* 1988; 121-141.
36. Rodriguez MA, Cabanillas F, Velasquez F et al, Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1734-1741.
37. Cabanillas F, Rodriguez MA, Swan F, Recent trends in the management of Lymphoma at MD Anderson Cancer Center.

- Sem Oncol* 1990; 6: (suppl 10) 28-23
38. Carrion JR, Garcia Arroyo FR, Salinas P, Infusional chemotherapy (EPOCH) in patients with refractory or relapsed lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 44-46
 39. Sparano JA, Wiernik PH, Leaf A, Dutcher JP, Infusional cyclophosphamide, doxorubicine, and etoposide in relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma: Evidence for schedule dependent effect favoring infusional administration of chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1071-1079
 40. Philip T, Gugliemi C, Hagenbeck A et al, Autologous bone marrow trasplantation as compared. with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl. J. Med* 1995; 333: 1540-1545
 41. Coiffier B, Bryon PA, Ffrenc M et al, Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas: Update results of LNH-80 protocol and prognostic factors affecting responce and survival. *Blood* 1987; 70: 1394-1399
 42. Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A and Brousse N, LNH-84 Regimen: A Multicenter Study of Intensive Chemotherapy in 737 Patients with Aggressive Malignant Lymphoma. *J. Clin. Oncol* 1989; 7: 1018-1026
 43. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose J et al, Prognostic Factors in Aggressive Malignant Lymphomas: description and validation of a Prognostic Index that could identify patients Requiring a more intensive therapy. *J. Clin. Oncol* 1991; 9: 211-219
 44. Nademance A, Schmidt GM, O'Donell MR et al, High-Dose Chemoradiotherapy by Autologous Bone Marrow Trasplantation as Consolidation Therapy During First Complete Remission in Adult Patients with Poor-Risk Aggressive Lymphoma: A Pilot Study. *Blood* 1992; 80: 1130-1134
 45. Nademance A, Molina A, O'Donell MR et al, Results of High-Dose Therapy and Autologous Bone Marrow-Stem Cell Trasplantation During Remission in Poor-Risk International Index High and High-Grade Lymphoma: International Index High and High-Intermediate Risk Group *Blood* 1997; 90: 3844-3852.
 46. Pettengell R, Radford JA, Morgenstern GR et al, Survival Benefit from High-Dose Therapy with Autologous Blood Progenitor-Cell Trasplantation in Poor-Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma: *J Clin Oncol* 1996; 14: 586-592
 47. Vitolo U, Cortellazo S, Liberati AM et al, Intensified and High-Dose Chemotherapy with Graunocyte Colony-Stimulating Factor and Autologous Stem-Cell Trasplantation support as First-Line Therapy in High-Risk Diffuse Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:491-498.
 48. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al, Benefit of Autologous Bone Marrow Trasplantation Over Sequential Chemotherapy in Poor-Risk Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Update Results of the Prospective Study LNH87-2. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1131-1137.
 49. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al, Survival Benefit of High-Dose Therapy in Poor-Risk Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the Prospective LNH87-2 Protocol A Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025-3030.
 50. Gianni AM, Bregni M, Siena S et al, High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Trasplantation Compared with MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-1297.
 51. Stoppa AM, Bouabdallah R, Chabannon C et al, Intensive Sequential Chemotherapy with Repeated Blood Stem-Cell Support for Untreated Poor-Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin Oncol* 1997; 15: 1722-1729
 52. Santini C, Salvagno L, Leoni P et al, VACOP-B versus VACOP-B Plus Autologous Bone Marrow Trasplantation for Advanced Diffuse Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial by the Non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J. Clin Oncol* 1998; 16: 2796-2802
 53. Cortelazzo S, Rossi A, Bellavita P et al, Clinical outcome after autologous trasplantation in Non-Hodgkin's lymphoma patients with high international index (IPI). *Ann Oncol* 1999; 10: 427-429
 54. Reyes E, Lepage E, Morel P, Failure of first line inductive high-dose chemotherapy (HDC) with aggressive lymphoma: Update results of the randomized LNH93-3 study. *Blood* 1997;90:544 a (abstract).
 55. Kaiser U, Uebelacker I, Havemann K on behalf of the German High Grade Lymphoma Study Group: High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in high grade NHL: First analysis of a randomized multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:5177 (abstract)
 56. HC Kluin-Nelemans, V Zagonel, A Anastasopoulou, D Bron, K Roozendaal et al, Standard chemotherapy with or without High-Dose Chemotherapy for Aggressive Non-Hogkin's Lymphoma: Randomized Phase III EORTC Study. *J. Natl Cancer Inst* 2001; 93: 22-30.
 57. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carroll G, Hagenbeeck A, Loeffler M, Montserrat E, Radford JA, Salles G, Schmitz N, Armitage JO, Philip and Coiffier B, International Consensus on High-Dose therapy with Hematopoietic Trasplantation in Aggressive Non-Hodgkin's lymphomas: Report of the Jury. *J Clin Oncol* 1999; 17: 423-429.
 58. Salles G, Coiffier B, Autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's Lymphoma. *Bailliere's Clinical Haematology* 1999;12:151-169.
 59. Shipp MA, Neuberg D, Janicek M, Caneillo G and Shulman L, High-Dose CHOP as Initial Therapy for Patients with Poor-Prognosis Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Dose-Finding Pilot Study. *J Clin Oncol* 1995; 12: 2916-2923
 60. Gordon LI, Young M, Weller E et al, A Phase II Trial of 200% Promace-CitaBOM in Patients with Previously Untreated Agressive Lymphomas: Analysis of Responce, Toxicity, and Dose Intensity. *Blood* 1999; 10: 3307-3314
 61. Santoro A, Balzarotti M and Tondini C et al, Dose-escalation of CHOP in non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 519-525
 62. Santoro A, Balzarotti M and Castagna L, Intensified CHOP in non-Hodgkin's Lymphoma: What we know and what we need to know. *Ann Oncol* 1999; 10: 875-876
 63. Erlich P, On immunity with specific reference to cell life. *Proc R Soc Lond* 1900; 66: 424
 64. Kohler G, Milstein C, Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-498
 65. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A et al, Rituxiamb (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for the treatment of Patients with Relapsing or Refractory Aggressive Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *Blood* 1998; 92: 1927-1932
 66. Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R, Tilly H, Solal-Celigny et al, Mabthera (Rituximab) Plus CHOP is superior to CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLCL): interim Results of a Randomized GELA Trial. *Blood* 2000; 96:108 (abstract 463)
 67. Vose JM, Likh BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez et al, Phase II Study of Rituximab in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients with Previously Untreated, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma *J Clin Oncol* 2001; 19:389-397
 68. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KN et al, Radioimmunotherapy with iodine 131I tositumab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma: update results and long-term follow-up of the University of Michigan experience *Blood* 2000; 96: 1259-1266

- Sem Oncol* 1990; 6: (suppl 10) 28-23
38. Carrion JR, Garcia Arroyo FR, Salinas P, Infusional chemotherapy (EPOCH) in patients with refractory or relapsed lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 44-46
 39. Sparano JA, Wiernik PH, Leaf A, Dutcher JP, Infusional cyclophosphamide, doxorubicine, and etoposide in relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma: Evidence for schedule dependent effect favoring infusional administration of chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1071-1079
 40. Philip T, Gugliemi C, Hagenbeck A et al, Autologous bone marrow trasplantation as compared. with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl. J. Med* 1995; 333: 1540-1545
 41. Coiffier B, Bryon PA, Ffrenc M et al, Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas: Update results of LNH-80 protocol and prognostic factors affecting responce and survival. *Blood* 1987; 70: 1394-1399
 42. Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A and Brousse N, LNH-84 Regimen: A Multicenter Study of Intensive Chemotherapy in 737 Patients with Aggressive Malignant Lymphoma. *J. Clin. Oncol* 1989; 7: 1018-1026
 43. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose J et al, Prognostic Factors in Aggressive Malignant Lymphomas: description and validation of a Prognostic Index that could identify patients Requiring a more intensive therapy. *J. Clin. Oncol* 1991; 9: 211-219
 44. Nademance A, Schmidt GM, O'Donell MR et al, High-Dose Chemoradiotherapy by Autologous Bone Marrow Trasplantation as Consolidation Therapy During First Complete Remission in Adult Patients with Poor-Risk Aggressive Lymphoma: A Pilot Study. *Blood* 1992; 80: 1130-1134
 45. Nademance A, Molina A, O'Donell MR et al, Results of High-Dose Therapy and Autologous Bone Marrow-Stem Cell Trasplantation During Remission in Poor-Risk International Index High and High-Grade Lymphoma: International Index High and High-Intermediate Risk Group *Blood* 1997; 90: 3844-3852.
 46. Pettengell R, Radford JA, Morgenstern GR et al, Survival Benefit From High-Dose Therapy with Autologous Blood Progenitor-Cell Trasplantation in Poor-Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma: *J Clin Oncol* 1996; 14: 586-592
 47. Vitolo U, Cortellazo S, Liberati AM et al, Intensified and High-Dose Chemotherapy with Graunocyte Colony-Stimulating Factor and Autologous Stem-Cell Trasplantation support as First-Line Therapy in High-Risk Diffuse Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:491-498.
 48. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al, Benefit of Autologous Bone Marrow Trasplantation Over Sequential Chemotherapy in Poor-Risk Agressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Update Results of the Prospective Study LNH87-2. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1131-1137.
 49. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al, Survival Benefit of High-Dose Therapy in Poor-Risk Agressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the Prospective LNH87-2 Protocol A Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025-3030.
 50. Gianni AM, Bregni M, Siena S et al, High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Trasplantation Compared with MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-1297.
 51. Stoppa AM, Bouabdallah R, Chabannon C et al, Intensive Sequential Chemotherapy with Repeated Blood Stem-Cell Support for Untreated Poor-Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin Oncol* 1997; 15: 1722-1729
 52. Santini C, Salvagno L, Leoni P et al, VACOP-B versus VACOP-B Plus Autologous Bone Marrow Trasplantation for Advanced Diffuse Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial by the Non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J. Clin Oncol* 1998; 16: 2796-2802
 53. Cortelazzo S, Rossi A, Bellavita P et al, Clinical outcome after autologous trasplantation in Non-Hodgkin's lymphoma patients with high international index (IPI). *Ann Oncol* 1999; 10: 427-429
 54. Reyes E, Lepage E, Morel P, Failure of first line inductive high-dose chemotherapy (HDC) with aggressive lymphoma: Update results of the randomized LNH93-3 study. *Blood* 1997;90:544 a (abstract).
 55. Kaiser U, Uebelacker I, Havemann K on behalf of the German High Grade Lymphoma Study Group: High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in high grade NHL: First analysis of a randomized multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:5177 (abstract)
 56. HC Kluin-Nelemans, V Zagonel, A Anastasopoulou, D Bron, K Roozendaal et al, Standard chemotherapy with or without High-Dose Chemotherapy for Aggressive Non-Hogkin's Lymphoma: Randomized Phase III EORTC Study. *J. Natl Cancer Inst* 2001; 93: 22-30.
 57. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carroll G, Hagenbeeck A, Loeffler M, Montserrat E, Radford JA, Salles G, Schmitz N, Armitage JO, Philip and Coiffier B, International Consensus on High-Dose therapy with Hematopoietic Trasplantation in Agressive Non-Hodgkin's lymphomas: Report of the Jury. *J Clin Oncol* 1999; 17: 423-429.
 58. Salles G, Coiffier B, Autologous peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's Lymphoma. *Bailliere's Clinical Haematology* 1999;12:151-169.
 59. Shipp MA, Neuberg D, Janicek M, Caneillo G and Shulman L, High-Dose CHOP as Initial Therapy for Patients with Poor-Prognosis Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Dose-Finding Pilot Study. *J Clin Oncol* 1995; 12: 2916-2923
 60. Gordon LI, Young M, Weller E et al, A Phase II Trial of 200% Promace-CitaBOM in Patients with Previously Untreated Agressive Lymphomas: Analysis of Responce, Toxicity, and Dose Intensity. *Blood* 1999; 10: 3307-3314
 61. Santoro A, Balzarotti M and Tondini C et al, Dose-escalation of CHOP in non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 519-525
 62. Santoro A, Balzarotti M and Castagna L, Intensified CHOP in non-Hodgkin's Lymphoma: What we know and what we need to know. *Ann Oncol* 1999; 10: 875-876
 63. Erlich P, On immunity with specific reference to cell life. *Proc R Soc Lond* 1900; 66: 424
 64. Kholer G, Milstein C, Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 236: 495-498
 65. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A et al, Rituxiamb (Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for the treatment of Patients with Relapsing or Refractory Aggressive Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *Blood* 1998; 92: 1927-1932
 66. Coiffier B, Lepage E, Herbrecht R, Tilly H, Solal-Celigny et al, Mabthera (Rituximab) Plus CHOP is superior to CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLCL): interim Results of a Randomized GELA Trial. *Blood* 2000; 96:108 (abstract 463)
 67. Vose JM, Likh BK, Grossbard ML, Czuczman M, Grillo-Lopez et al, Phase II Study of Rituximab in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients with Previously Untreated, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma *J Clin Oncol* 2001; 19:389-397
 68. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KN et al, Radioimmunotherapy with iodine 131I tositumab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma: update results and long-term follow-up of the University of Michigan experience *Blood* 2000; 96: 1259-1266

68. Press OW, Eary JF, Gooley T, Gopal AK, Liu S et al, A phase I-II trial of iodine-131tositumab (antiCD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas. *Blood* 2000; 96: 2934-2942
69. Allione A, Concalvo M, Nanni P et al, Immunizing and curative potential of replicating murine mammary adenocarcinoma cells engineered with interleukin IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, tumor necrosis factor alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and gamma-interferon gene or admixed with conventional adjuvants. *Cancer Res* 1994; 54: 6022-6026
70. Canallo E, Di Carlo E, Butera M et al, Immune events associated with the cure of established tumors and spontaneous metastases by local and systematic interleukin 12. *Cancer Res* 1999; 59: 484-491
71. Blumberg PM, Steinman RM, Sapp M et al, Rapid generation of broad T-cell immunity in humans after a single injection of mature dendritic cells. *J Clin Invest* 1999;104: 173-180
72. Han H, Benike C, Fagnoni F et al, Vaccination of patients with B-cell Lymphoma using autologous-pulsed dendritic cell. *Nat Med* 1996; 2: 52-58
73. Gong J, Chen D, Kashiwaba M, Kufe D, Induction of antitumor activity by immunization with fusions of dendritic and carcinoma cells. *Nat Med* 1997; 3: 558-661
74. Yeoh G, Chen L, Urashima M et al, Adenovirus vectors-based purging of multiple myeloma cells. *Blood* 1998; 92: 4591-45601
75. Gatta E, Okada C, Tumor Lysate-Pulsed Dendritic Cell Vaccines Stimulate Enhanced Immunity Against Murine T-Cell Lymphoma as Compared To Idiotype Specific TCR Protein Vaccines. *Blood* 2000; 96: 324 a (abst 1472)
76. Ansell SM, Stenson M, Habermann TM, Jelinek DF and Witzig T, CD4+ T-Cell Immune Response to B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Predicts Patient Outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19:720-726
77. Lundberg J, Hansen RM, Chitambar CR et al, Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Relapsed and Refractory Lymphoma Using Genotypically HLA-Identical and Alternative Donors. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1848-1859
78. Jones RJ, Ambinder RE, Piantadosi S, Santos GW, Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 77: 649-653
79. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R et al, Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: A case-controlled analysis of the European Bone Marrow Trasplant Group registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1690-1695
80. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C et al, Prospective Comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84: 1050-1055
81. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH et al, Adoptive Immunotherapy Evaluating Escalating Doses of Donor Leucocytes for relapse of Chronic Myeloid Leukemia After Bone Marrow Transplantation::Separation of Graft-Versus-Leukemia Responses From Graft-Versus-Host Disease. *Blood*-1995; 86:1261-1268
82. Dazzi F, Szydlo M, Craddock N, Cross NCP, Kaeda J et al, Comparison of single-dose and escalating-dose regimen of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 95:67-71
83. Giralt S, Hester J, Huh Y, Hirst-Ginsberg CH, Rondon G et al, CD8-Depleted Donor Lymphocyte Infusion as Treatment for relapse Chronic Myelogenous Leukemia After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1995; 86:4337-4343
84. Alyea EP, Solifier RJ, Canning CH, Neuberg D, Schlossman R et al, Toxicity and Efficacy of Defined Doses of CD4+ Donor Lymphocytes for Treatment of Relapse After Allogeneic Bone Marrow Transplant. *Blood* 1998; 91:3671-3680
85. Tiberghien P, Ferrand CH, Lioure B, Milpied N, Angonin R et al, Administration of herpes simplex-thymidine kinase-expressing donor T cell with a T-cell-depleted allogeneic marrow graft. *Blood* 2001; 97:63-72
86. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R et al, in vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nomyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000; 96:2419-2425
87. Tsai T, Goodman S, Saes R et al, Allogeneic bone marrow transplantation in patients who relapsed after autologous transplantation. *Bone Marrow Trasplant* 1997; 20: 859-863
88. Ringden O, Labopin M, Frassoni F et al, Allogeneic Bone Marrow Trasplant or second autograft in patients with acute leukemia who relapsed after an autograft. Acute Leukemia Working Party for the European Group for Blood and Marrow Trasplantation (EMBT). *Bone Marrow Trasplant* 1999; 24: 389-396
89. Cull GM, Haynes AP, Byrne JL et al, Preliminary experience of allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative disorders using BEAM-CAMPATH conditioning: an effective regimen with low procedure-related toxicity. *BJHemat* 2000; 108: 754-760.