

Linfomas no hodgkinianos de histología "favorable". Respuesta al tratamiento y supervivencia

S. Gardella, E. Montserrat, C. Rozman, C. Llebaria, M.C. Diumenjó, T. Olivé, J. Bladé, F. Cervantes, E. Feliu, A. Grañena, P. Marín, B. Nomdedeu y R. Brugués

Servicio de Hematología. Escuela de Hematología "Farreras Valenti". Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Se analizan los resultados terapéuticos y la supervivencia de 60 pacientes afectos de linfoma no Hodgkin de histología "favorable", según la clasificación de Rappaport (LLMD-N 33 casos, LMi-N 10, LLBD-D 17). Diez pacientes se encontraban en estadio localizado (I, II) y 50 en estadio avanzado (III, IV). Las pautas de tratamiento empleadas fueron los esquemas clásicos de COP, CHOP y tratamiento monoalquilante. En la mayoría de los enfermos con estadios localizados se utilizó radioterapia como tratamiento inicial. Se consiguió la remisión completa (RC) en el 42 % de los pacientes (90 % en los estadios I y II, 44 % en el estadio III y 29 % en el IV), que fue mantenida en 7 de 9 pacientes en estadio localizado por periodos de tiempo comprendidos entre 18+ y 98+ meses, mientras que los estadios diseminados mostraban una mediana de duración de la RC de 45 meses. Ninguno de los pacientes en estadio localizado ha fallecido, frente al 44 % de aquéllos en estadio avanzado. La supervivencia de los pacientes en estadio IV, con una mediana de 55 meses, es claramente inferior a la del resto de enfermos ($p < 0,01$). Los pacientes en estadios avanzados (III y IV) que no consiguieron la RC muestran una supervivencia significativamente más corta (mediana 40 meses), que los que sí la consiguieron (mediana no alcanzada) ($p < 0,001$). El diagnóstico histopatológico y el tratamiento inicial no parecen influir significativamente en la supervivencia.

En 7 de los 11 pacientes en los que se efectuó una segunda biopsia se constató una "transformación histológica" hacia variedades de mayor agresividad. Seis de dichos enfermos permanecen vivos entre 28 y 120 meses desde la transformación, dos de ellos en RC mantenida.

Non Hodgkin's lymphomas of "favorable" histology. Response to treatment and survival

We evaluated the therapeutic results and survival of 60 patients with non Hodgkin's lymphoma of "favorable" histology according to Rappaport's classification (LLMD-N 33 cases, LMi-N 10, LLBD-D 17). Ten patients were in a localized stage (I, II) and 50 in an advanced stage (III, IV). The schedules used for treatment were the classical schemes of COP, CHOP and mono-alkylant treatment. In most patients with localized stages, radiotherapy was used as the initial treatment. Complete remission (CR) was attained in 42 % of the patients (90 % in stages I and II, 44 % in stage III, and 29 % in stage IV), which was maintained in 7 of 9 patients in a localized stage over periods of time between 18+ and 98+ months, while disseminated stages showed a median duration of CR of 45 months. None of the patients in a localized stage have died, in comparison to 44 % of those in an advanced stage. The survival of patients in stage IV, with an average of 55 months, was clearly shorter than that of the rest of the patients ($p < 0.01$). The patients in advanced stages (III and IV) that did not attain CR show a significantly shorter survival (median of 40 months) than those who did attain CR (median not reached) ($p < 0.001$). The histopathologic diagnosis and the initial treatment does not seem to influence survival significantly.

In 7 of the patients who underwent a second biopsy, a "histologic transformation" towards more aggressive varieties was verified. Six of these patients have been alive between 28 and 120 months since transformation, 2 of them in maintained CR.

INTRODUCCION

En un análisis retrospectivo de la serie de Stanford, basado en la clasificación de Rappaport¹, Jones et al² individualizaron por primera vez un grupo de pacientes con linfomas no hodgkinianos (LNH) que presentaban una supervivencia muy supe-

Correspondencia: Dr. E. Montserrat. Servicio de Hematología Hospital Clínic i Provincial. c/ Casanova, 143 08036 Barcelona.

Recibido el 18 de abril de 1985.

Aceptado para su publicación el 22 de mayo de 1985.

rior a la de los enfermos con las restantes variedades histológicas. Ello se atribuyó a una mejor respuesta de dichos LNH a los tratamientos vigentes en aquellas fechas. Así, se acuñó el término de LNH de histología "favorable", que comprendía el linfoma linfocítico mal diferenciado nodular (LLMD-N), el linfoma mixto linfocítico nodular (LMi-N), el linfoma histiocítico nodular (LH-N) y el linfoma linfocítico bien diferenciado difuso (LLBD-D). Una de las principales características de este grupo de LNH radica en que en el momento del diagnóstico suelen estar en estadio avanzado, de tal modo que las formas localizadas constituyen tan sólo el 10-20 % de los casos³⁻⁶. En las formas localizadas de enfermedad es posible conseguir, mediante radioterapia asociada o no a quimioterapia, la erradicación definitiva del linfoma en alrededor del 60 % de los casos⁴⁻⁶. En contraste con el notable avance conseguido en la última década en el tratamiento de los LNH de histología "desfavorable" (o de "alto grado" de malignidad)^{7,8}, no se han conseguido progresos similares en el tratamiento de los LNH de histología "favorable" (o de "bajo grado" de malignidad) en estadios avanzados. Así, en este último grupo de LNH el porcentaje de remisiones completas oscila, según las series, entre el 15 y el 83 %^{9,10} con una tasa continua de recaídas del 10 al 15 % anual¹¹, independientemente de la intensidad y duración del tratamiento administrado. En tres estudios prospectivos randomizados^{9,10,12}, no se han podido constatar ventajas sustanciales de los tratamientos intensivos (poliquimioterapia, con o sin radioterapia) con respecto a la monoterapia alquilante. Ante la falta de un tratamiento curativo algunos autores¹³⁻¹⁶ se han planteado la posibilidad de no tratar inicialmente a los pacientes que, teniendo un linfoma de histología "favorable" en estadio avanzado, se hallen asintomáticos y sin signos de progresión de la enfermedad. El objetivo fundamental del presente trabajo fue analizar los resultados terapéuticos en nuestra serie de pacientes con histología "favorable" tratados de forma inicial.

MATERIAL Y METODOS

En el período 1970-1984 se han diagnosticado en el Servicio de Hematología del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, 87 casos de LNH de histología "favorable" según la clasificación de Rappaport¹, 60 de los cuales recibieron tratamiento inmediatamente después de ser diagnosticados. Las características de estos pacientes en cuanto a la edad, sexo, diagnóstico histológico y extensión de la enfermedad, se muestran en la tabla 1. En el presente trabajo no se han incluido los casos de LH-N, atendiendo a la tendencia actual de considerarlos

TABLA 1. Características generales de la serie

Diagnóstico	N.º	Edad media (extremos)	V/M	Estadios			
				I	II	III	IV
LLMD-N	33	52 (23-83)	22/11	1	4	5	23
LMi-N	10	49 (30-67)	7/3	2	1	2	6
LLBD-D	17	56 (13-81)	10/7	1	1	2	13
Total	60	52 (13-83)	39/21	4	6	9	41

LLMD-N: linfoma linfocítico mal diferenciado nodular; LMi-N: linfoma mixto nodular; LLBD-D: linfoma linfocítico bien diferenciado difuso.

TABLA 2. Respuesta al tratamiento en 50 pacientes con LNH con histología "favorable" en estadio avanzado (III y IV)*

Diagnóstico	N.º	COP	CHOP	Alq.	Total
LLMD-N	33	7	3	1	11
LLBD-D	10	2	—	—	2
LMi-N	17	2	1	—	3
Total	50	11	4	1	16

*Se especifica el tipo de tratamiento bajo el cual se consiguió la primera RC.

"desfavorables" o de "alto grado" de malignidad¹⁷. En la totalidad de los pacientes se efectuó el estudio de la extensión¹⁸ de la enfermedad, tras el cual, 10 pacientes se consideraron en estadio localizado (I y II) y 50 en estadio avanzado (III, 9 casos; IV, 41 casos). De los pacientes en estadio localizado, uno recibió radioterapia local como único tratamiento, seis fueron tratados con radioterapia local complementada con quimioterapia y dos recibieron sólo quimioterapia. Los pacientes en estadio avanzado fueron tratados con quimioterapia, que ocasionalmente se complementó con radioterapia local sobre las zonas tumorales más voluminosas en el momento del diagnóstico. Las pautas de tratamiento quimioterápico empleadas fueron los esquemas clásicos de vincristina, ciclofosfamida y prednisona (COP), vincristina, adriamicina, ciclofosfamida y prednisona (CHOP) y monoquimioterapia intermitente con ciclofosfamida o clorambucil, de acuerdo con los distintos protocolos utilizados a lo largo de estos años en nuestro Servicio. En los pacientes en los que se consiguió una aparente remisión completa (RC) se llevó a cabo un nuevo estudio de la extensión, practicando nuevas biopsias de los órganos inicialmente afectados. En 11 pacientes en los que la evolución clínica sugirió la posibilidad de transformación histológica se procedió a la práctica de una nueva biopsia ganglionar. Se valoró la frecuencia y duración de la RC, atendiendo al resultado del estudio de la extensión, histología y tratamiento inicial, así como la supervivencia de los pacientes en función del estadio, tipos de tratamiento inicial y de la consecución o no de la RC. Las curvas de supervivencia actuarial se trazaron según el método descrito por Kaplan y Meier¹⁹ y fueron comparadas estadísticamente por medio del log-rank test²⁰.

RESULTADOS

Veinticinco (42 %) de los 60 pacientes que componen nuestra serie consiguieron la RC: 9 de los 10 casos (90 %) en estadio I y II, 4 de 9 (44 %) en estadio III y 12 de 41 (29 %) en estadio IV. Sólo 2 de los 9 pacientes en estadio I y II que alcanzaron la RC han recaído entre 5 y 28 meses después, mientras que los 7 restantes permanecen vivos y en remisión tras 18-98 meses de observación. De los 16 pacientes (32 %) en estadios III y IV que consiguieron la RC, 7 siguen sin evidencia de enfermedad tras un período de observación de 2-87 meses, mientras que 9 han recaído entre los 2-104 meses de alcanzada la RC. La mediana de duración de la RC es de 45 meses. Ni el diagnóstico histológico ni el tipo de tratamiento inicial influyeron en la consecución de la remisión en estos pacientes con linfoma en estadio avanzado (tabla 2). Tres de los 9 pacientes que recayeron alcanzaron una segunda RC mantenida durante 6,22 y 39+ meses.

Tras un período de observación de 1-145 meses (media 44), fallecieron 22 pacientes (37 %). No murió ninguno de los pacientes en los estadios I y II, mientras que 22 de los 50 (44 %) pacientes en estadio avanzado fallecieron entre los 1-87 meses de seguimiento. Sólo murió uno de los pacientes en estadio III, mientras que de los enfermos en estadio IV lo hicieron 21. La mediana de supervivencia de los pacientes en estadio IV es de 55 meses. Veintiocho pacientes siguen vivos,

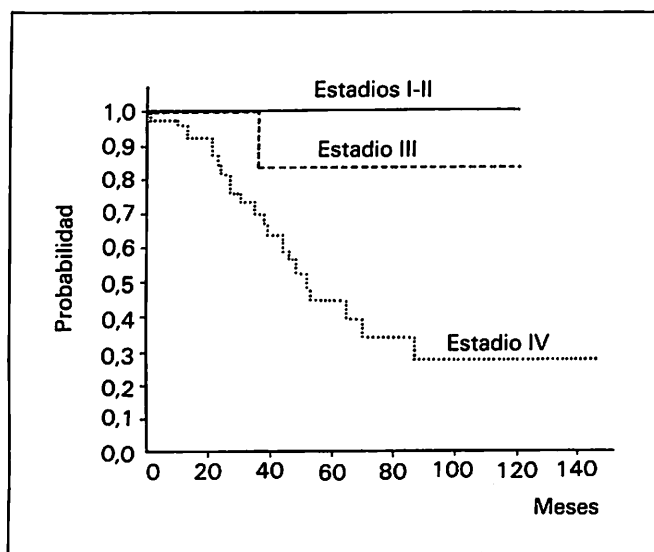


Fig. 1. Supervivencia de los enfermos con linfomas de histología "favorable" según el estadio clínico; X^2 heterogéneo: 8,28; $p < 0,025$; X^2 para la tendencia 7,77; $p < 0,01$.

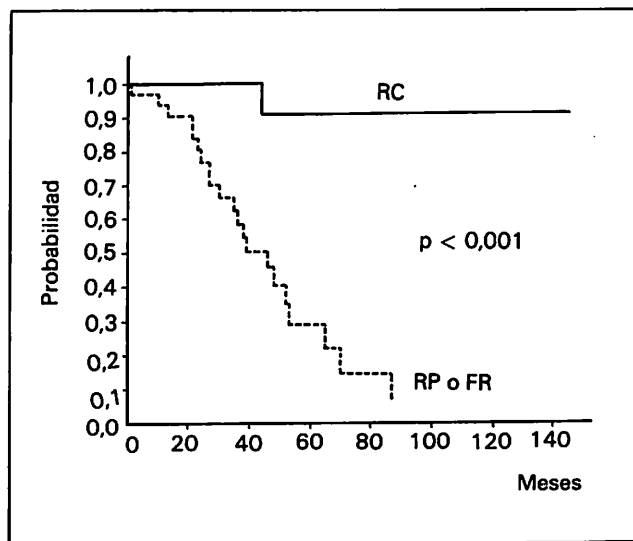


Fig. 2. Supervivencia de los enfermos con linfomas de histología "favorable" en estadios III y IV según la respuesta al tratamiento: RC versus RC o FR ($p < 0,001$).

con un período de seguimiento de 6-145 meses (media 50). Como se puede observar en la figura 1, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los pacientes en estadios I + II y III. Por el contrario, los pacientes en estadio IV tuvieron una supervivencia significativamente más corta que la del resto de estadios ($p < 0,01$).

Los pacientes en estadio avanzado que consiguieron la RC (4 de 9 en estadio III y 12 de 41 en estadio IV) tuvieron una supervivencia significativamente más prolongada que los que no alcanzaron la remisión ($p < 0,001$; fig. 2). Así, mientras sólo falleció uno de los enfermos que alcanzaron la RC, murieron 21 de 34 en los que se obtuvo una respuesta menos favorable. En 7 de 11 pacientes sometidos a una segunda biopsia ganglionar se constató un cambio histológico hacia un linfoma difuso y/o de células grandes; 6 de estos pacientes siguen vivos a los 28-120 meses de haberse constatado la transformación histológica. Dos de ellos se encuentran en RC mantenida de 6+ y 22+ meses de duración.

Del total de 41 casos inicialmente diagnosticados en estadio IV, 12 presentaban afección extraganglionar en órganos distintos a la médula ósea y al hígado (pleura 7, estómago 1, estómago e intestino 1, epiplón 1, mama 1, piel 1). De estos pacientes, cinco fallecieron tras un período de seguimiento entre 1-70 meses. Los 7 restantes siguen con vida entre 11-145 meses de observación. En otros 6 pacientes con estadio inicial I (1 caso) y IV (5 casos) la infiltración extraganglionar (pleural 2, pulmonar 2, ósea 1, vesical 1 casos) apareció formando parte de una recidiva generalizada. De estos pacientes, fallecieron cinco, mientras que uno en estadio inicial I, que posteriormente presentó una infiltración pulmonar, sigue vivo a los 120 meses del diagnóstico y en RC desde hace 98 meses.

DISCUSION

Los LNH de histología "favorable" constituyen aproximadamente el 40 % del total de los LNH, caracterizándose por afectar a individuos de edad relativamente avanzada, hallarse

habitualmente en formas diseminadas en el momento del diagnóstico y tener con frecuencia un curso indolente. Dentro de las maniobras habituales de estudio de extensión empleadas en los linfomas, la laparotomía exploradora y esplenectomía sólo están indicadas excepcionalmente, ya que mediante exploraciones mucho menos cruentas se demuestra que la mayoría de estos pacientes se encuentran en estadios avanzados (III y IV). El tratamiento de elección para los pocos pacientes que tras el estudio de la extensión se diagnostican en estadios localizados (I y II) es la radioterapia local, sin que los resultados obtenidos con ella se hayan podido mejorar de forma sustancial, al extender el campo de irradiación. En opinión de algunos autores, la administración de quimioterapia complementaria mejora los resultados obtenidos con la radioterapia local^{5,4}, contribuyendo de forma sustancial a disminuir el número de recaídas⁶, aunque no influye de forma significativa en la supervivencia. Si bien, el escaso número de casos en estadios I y II incluidos en nuestra serie no permite obtener conclusiones al respecto, el número de remisiones completas mantenidas (7/10), sin fallecimientos, corrobora el pronóstico favorable de estos pacientes.

El tratamiento de los LNH de histología "favorable" en estadio avanzado es hoy en día objeto de controversia²¹. Mediante el tratamiento monoterápico con agentes alquilantes se consiguen un 13-65 % de RC con una duración de 12-36 meses y, habitualmente, una mediana de supervivencia superior a los 7 años. Con la administración de 3.500-4.500 rad de radioterapia total nodal en los pacientes en estadio III se consigue un porcentaje elevado de RC y una supervivencia del 75 y 65 % a los 5 y 10 años respectivamente^{21,22}. La irradiación corporal total (ICT) constituye un arma terapéutica útil en los linfomas linfocíticos en estadio avanzado, por cuanto permite obtener un porcentaje de RC de aproximadamente el 80 %, aunque suelen ser de corta duración, con una mediana de supervivencia superior a los 5 años^{23,24}. La ICT suele producir una depresión medular considerable que compromete la administración posterior de otras opciones terapéuticas. En este mismo sentido la irradiación corporal total es difícilmente aplicable a

TABLA 3. Resultados del tratamiento de los LNH de historia "favorable" con diferentes pautas

Autor	Tratamiento	N.º pacientes	% RC	Duración RC (mediana en meses)	Supervivencia global
Portlock et al	CVP <i>versus</i>	20	83	50	70% a los 7 años
	CFM o CLB <i>versus</i>	23	65	52	
	CVP-ITN	20	70	52	
Ezdinli et al	COPP <i>versus</i>	87	69	43	73% a los 2 años
	BCVP <i>versus</i>	114	59	25	73% a los 2 años
	CP	125	58	36	88% a los 2 años
McKelvey et al	CHOP <i>versus</i>	57	79	80% a 1 año	85% a los 2 años
	HOP	54	67		
Jones et al	COP-Bleo <i>versus</i>	75	71	25	78% a los 2 años
	CHOP-Bleo <i>versus</i>	66	67	29	85% a los 2 años
	CHOP-BCG	65	67	29	97% a los 2 años

CVP, COP: ciclofosfamida, vincristina, prednisona; CFM: ciclofosfamida; CLB: clorambucil; ITN: irradiación total nodal; COPP: COP + procarbina; BCVP: bleomicina + COP; CP: ciclofosfamida + prednisona; CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; HOP: adriamicina, vincristina, prednisona; CHOP-Bleo: CHOP + bleomicina.

enfermos tratados previamente con quimioterapia, debido a que suele dar lugar a una intensa toxicidad hematológica. Los estudios prospectivos randomizados en los que se comparan tratamientos poliquimioterápicos, complementados o no con radioterapia, frente a tratamientos de tipo monoalquilante no han conseguido demostrar ventajas sustanciales en favor de los primeros en cuanto al porcentaje de RC, duración de la misma y supervivencia^{9,10,12}. La adición de otros fármacos como la adriamicina^{25,26}, procarbina²⁷ y bleomicina²⁸, al esquema clásico COP únicamente ha conseguido aumentar de forma discreta el porcentaje de remisiones completas, pero no la duración de las mismas ni la supervivencia de los pacientes. En suma, en los LNH de histología "favorable" se consigue un número similar de remisiones completas sea cual fuere el régimen terapéutico empleado, siendo habitualmente la mediana de supervivencia superior a los 80 meses. En la tabla 3 se exponen los resultados conseguidos con diferentes opciones en el tratamiento de los LNH de "histología favorable" en estadios avanzados. En cualquier caso, una vez iniciado el tratamiento suele considerarse de suma importancia conseguir la RC, dado que en el caso de alcanzarse ésta la supervivencia es más prolongada. En este sentido, cabe consignar que la mejor supervivencia de los pacientes en estadio III con respecto a los pacientes de estadio IV es posible que se deba al mayor porcentaje de RC obtenidas en los primeros. Aunque en nuestra serie el escaso número de pacientes en estadio III no permite objetivar diferencias significativas frente a los pacientes en estadio IV, en cuanto al número de RC también hemos comprobado una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes de ambos estadios. En los pacientes en estadio avanzado el dato más desfavorable y que conlleva una corta supervivencia, es la no obtención de la RC. Aunque, tal y como se ha mencionado anteriormente, el porcentaje de RC en los LNH de histología "favorable" oscila ampliamente según los diferentes autores^{9,10}, el 32 % conseguido en nuestros 50 pacientes en estadio avanzado concuerda con los comunicados por otros grupos. También en nuestra serie se ha constatado una tasa continua de recaídas, con una mediana de duración de la RC de 50 meses. A pesar de ello, la mediana de supervivencia para el total de 50 pacientes en estadio avanzado supera los 50 meses.

En contraposición a los datos referidos en la literatura²⁹, la afección linfomatosa extraganglionar inicial no hepática ni

medular no ha constituido en nuestros pacientes un factor de mal pronóstico. Por el contrario, cuando este tipo de infiltración se registró en el contexto de una recaída o en el curso de una fase de resistencia al tratamiento, la evolución de los pacientes ha sido muy desfavorable.

En este estudio se han confirmado las posibilidades de conseguir, en un gran número de casos, remisiones completas mantenidas y eventuales curaciones de la enfermedad en los pacientes con linfomas de histología "favorable" en estadios localizados I y II. Por otra parte, se han constatado también las posibilidades de obtener un buen número de remisiones completas en los pacientes con estadios avanzados (III y IV) y formas activas de la enfermedad, sin que aparentemente el tratamiento administrado de forma inicial (COP, CHOP o alquilante) influya en la tasa de RC obtenidas y supervivencia de los enfermos. Este aspecto, sin embargo, debe interpretarse cautelosamente, debido a la importancia que los diferentes tratamientos administrados a lo largo de la enfermedad tienen en la supervivencia.

Al igual que en otros estudios, en nuestra serie de pacientes en estadios avanzados que alcanzan la RC, se asiste a una tasa continua de recaídas de aproximadamente el 10 % anual. A pesar de ello, y debido a una mejor supervivencia de los enfermos que alcanzan la RC, su consecución es el objetivo prioritario a alcanzar en los enfermos con linfoma de histología "favorable" que reciben tratamiento.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Srta. Angelines Aguado por su valiosa labor de secretariado.

Bibliografía

1. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma-A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9:792-821.
2. Jones SE, Fuks Z, Bull M, Kadin ME, Dorfman RF, Kaplan HS, Rosenberg SA, Kim H. Non-Hodgkin's lymphomas IV. Clinicopathologic correlations in 405 cases. *Cancer* 1973; 31:806-823.
3. Chabner BE, Johnson RE, De Vita VT, Canellos GP, Hubbard SP, Johnson SK, Young RC. Sequential staging in non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61 (6):993-997.

4. Landberg TG, Hakansson LG, Moller TR, Mattson WK, Landys KE, Johansson BG, Killander DC, Molin BF, Westling PF, Lenner PH, Dahl PG. COP-remission-maintenance in stage I or II non-Hodgkin's lymphomas. Preliminary results of a randomized study. *Cancer* 1979; 44:831-833.
5. Paryani SB, Hopper RS, Cox RS, Colby TV, Rosenberg SA, Kaplan HS. Analysis of non-Hodgkin's lymphomas with nodular and favorable histologies, stages I and II. *Cancer* 1983; 52:2.300-2.305.
6. Nissen NI, Ersbøll J, Hansen H-S, Walbom-Jørgensen S, Pedersen-Bjergaard J, Hansen MM, Rygård J. A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983; 52:1-8.
7. McKelvey EM, Moon T-E. Curability of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:1.185-1.190.
8. Fisher RI, De Vita VT, Johnson BL, Simon R, Young RC. Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treatment with combination chemotherapy. *Am J Med* 1977; 63: 177-182.
9. Lister TA, Cullen MH, Beard MEJ, Brearley RL, Whitehouse JMA, Wrigley PFM, Stansfeld AG, Sutcliffe S.BJ, Malpas JS, Crowther D. Comparison of combined-and-single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphomas of favorable histological type. *Br Med J* 1978; 1:533.
10. Portlock CS, Rosenberg SA, Glatstein E, Kaplan HS. Treatment of advanced non-Hodgkin's lymphomas with favorable histologies: Preliminary results of a prospective trial. *Blood* 1976; 47 (5):747-755.
11. Schein PS, Chabner BA, Canellos GP, Young RC, De Vita VT. Non-Hodgkin's lymphomas: Patterns of relapse for complete remission after combination chemotherapy. *Cancer* 1957; 35:354-357.
12. Kennedy BJ, Bloomfield CD, Kiang DT, Vosika G, Peterson BA, Theologides A. Combination versus successive single agent chemotherapy in lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1978; 41:23-28.
13. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med* 1979; 90:10-13.
14. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1981; 311 (23):1.471-1.478.
15. Gardella S, Diumenjó MC, Llebaria C, Bladé J, Cervantes F, Marín P, Nomdedeu B, Grañena A, Montserrat E, Rozman C. Tratamiento diferido en pacientes afectados de linfoma no Hodgkin (LNH) avanzado indolente (resumen). *Sangre* 1983; 28:117.
16. Gardella S, Diumenjó MC, Llebaria C, Bladé J, Cervantes F, Marín P, Nomdedeu B, Sánchez J, Grañena A, Montserrat E, Rozman C. Deferral of treatment in "Favorable" non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in advanced stages and indolent course (abstract). Seventh Annual Meeting of the International Society of Haematology, European and African Division, Barcelona (Spain). Septiembre 1983.
17. Osborne CK, Norton L, Young RC, Garvin AJ, Simon RM, Bernard CW, Hubbard S, De Vita VT. Nodular histiocytic lymphoma: An aggressive nodular lymphoma with potential for prolonged disease-free survival. *Blood* 1980; 56 (1):98-103.
18. Carbone PP, Kaplan HS, Musshof K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's disease classification. *Cancer Res* 1971; 31:1.860-1.861.
19. Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimations from incomplete observation. *Am Stat Assoc J* 1958; 53:457-480.
20. Peto R, Pike MC. Conservation of the approximation $\sum (O-E)^2/E$ in the log-rank test for survival date on tumor incidence data. *Biometrics* 1973; 29:579-584.
21. Montserrat E. Linfomas no hodgkinianos. Nuevas tendencias en la clasificación y tratamiento. *MTA-Medicina Interna* 1984; 1 (5):269.
22. Cox J, Komak R, Kun LE, Wilson JF, Greenberg M. Stage III nodular lymphoreticular tumors (Non-Hodgkin's lymphoma): Results of central lymphatic irradiation. *Cancer* 1981; 47:2.247-2.252.
23. Chaffey JT, Hellman S, Rosenthal DS, Moloney WG. Total-body irradiation in the treatment of lymphocytic lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:1.149-1.152.
24. Choi NC, Timothy AR, Kaufman SD, Carey RW, Aisenberg AC. Low dose fractionated whole body irradiation in the treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979; 43:1.636-1.642.
25. Jones SE, Grozea PN, Metz EN, Haut A, Stephens RL, Morrison ES, Butler JJ, Byrne GE, Moon TE, Fisher R, Haskins CL, Coltman CA. Superiority of adriamycin-containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphoma. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1979; 43:417-425.
26. Parlier Y, Gorin NC, Najman A, Stachowiak J, Duhamel G. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and the contribution of adriamycin in the treatment of adult non-Hodgkin's lymphomas. A report of 131 cases. *Cancer* 1982; 50:401-409.
27. Benjamin RS, Wiernik PH, O'Connell MJ, Chang P, Sutherland JC. A comparison of cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone (MOPP) in the treatment of nodular, poorly differentiated, lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1976; 1.896-1.899.
28. Skarin AT, Rosenthal DS, Moloney WC, Frei. Combination chemotherapy of advanced non-Hodgkin's lymphoma with bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (BA-COP). *Blood* 1977; 49 (5):759-768.