

ESTUDIO DE LA RESPUESTA A FLUDARABINA EN PACIENTES CON SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

Amador Rodríguez, M. P.*, Licenciada en Farmacia, Farmacéutica Adjunta; **Puente, F.***, Doctor en Medicina, Médico Adjunto; **Salvador Gómez, T.****, Doctora en Farmacia, Farmacéutica Adjunta; **Torres, L.***, Doctor en Medicina, Médico Adjunto; **Torres Zuzaya, C.***, Licenciado en Farmacia, Jefe de Sección.

*Servicio de Farmacia y Hematología. Hospital General San Jorge. Huesca.

**Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Palabras clave:

Fludarabina. Leucemia linfocítica crónica. Linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad. Macroglobulinemia de Waldenström.

Resumen:

Objetivo: Mostrar los resultados obtenidos en 12 pacientes diagnosticados de leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad (LNH-BG) y macroglobulinemia de Waldenström (MW) tras tratamiento con fludarabina.

Método: Estudio retrospectivo en el que se revisaron las hojas de petición de citostáticos, las fichas farmacoterapéuticas del servicio de farmacia, así como las historias clínicas de cada paciente.

Resultados: Se estudiaron 12 pacientes: seis fueron diagnosticados de LLC, cinco de LNH-BG y uno de MW. Recibieron entre dos y nueve ciclos de fludarabina y en dos casos se asoció a ciclofosfamida. En nueve de los 12 pacientes se observó remisión parcial y en los otros tres no se produjo respuesta al tratamiento.

Conclusiones: La fludarabina ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de las LLC y se precisan más estudios que pongan de manifiesto su eficacia en el tratamiento de otros síndromes linfoproliferativos. Debido a la escasa aparición de efectos secundarios podría ser un fármaco prometedor para el tratamiento de estas y otras enfermedades hematológicas.

STUDY OF THE FLUDARABINE RESPONSE OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROMES

Key words:

Fludarabine. Chronic lymphocytic leukemia. Low-grade malignancy non-Hodgkin lymphoma. Waldenström macroglobulinemia.

Summary:

Objective: To report the results of fludarabine treatment in 12 patients diagnosed as chronic lymphocytic leukemia (CLL), low-grade malignancy non-Hodgkin lymphoma (LG-NHL), and Waldenström's macroglobulinemia (WM).

Method: A retrospective study was made of cytostatic request forms, the drug therapy records of the pharmacy service, and patient records.

Results: Twelve patients were studied, six diagnosed as CLL, five as LG-NHL, and one as WM. They received two to nine cycles of fludarabine, in two cases associated with cyclophosphamide. Nine of the 12 patients had partial remissions and three did not respond to treatment.

Conclusions: Fludarabine has been widely used in the treatment of CLL. More studies are needed to demonstrate its effectiveness in the treatment of other lymphoproliferative syndromes. It produces few side effects, so it may be a promising medication for the treatment of this and other hematological diseases.

Farm Hosp 2000;24(2):98-103

Correspondencia: María del Pilar Amador Rodríguez. Servicio de Farmacia. Hospital General San Jorge. Avda. Martínez de Velasco, 36. 22071 Huesca.

Fecha de recepción: 20-1-00

Farm Hosp 2000;24(2):98-103

INTRODUCCIÓN

La fludarabina monofosfato (9- β -D-arabinofuranosil-2-fluoroadenina-5'-fosfato) es un análogo sintético de la ara-adenina a la que el átomo de flúor le confiere

una relativa resistencia a la desaminación por la adenosina desaminasa (ADA) (1). Tras su administración intravenosa es rápidamente defosforilada a 9- β -D-arabinofuranosil-2-fluoroadenina (F-ara-A), principal metabolito presente en el plasma (2, 3), el cual en el interior de la célula se fosforila para dar la forma activa 9- β -D-arabinofuranosil-2-fluoroadenina trifosfato (F-ara-ATP) (2-4).

Se postula que el mecanismo de acción se debe a la incorporación de F-ara-ATP a la elongación de las cadenas de ácido nucleico, originando la terminación de la síntesis de ADN y ARN (1, 5). Además, inhibe las enzimas intracelulares RNA y DNA polimerasa, DNA primasa (6, 7), DNA ligasa (7, 8), ribonucleótido reductasa (7) y potencia la deoxicitidina kinasa (9).

Varios estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, han puesto de manifiesto que la fludarabina induce apoptosis, muerte celular programada, aunque no se conoce la relación entre la inhibición de la síntesis de DNA y RNA y la inducción de dicho proceso (10-14).

La fludarabina ha sido utilizada como agente antineoplásico en síndromes linfoproliferativos crónicos (1). En estudios comparativos se ha demostrado que es tan eficaz en la LLC como los tratamientos convencionales con CAP (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) o CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona), tanto en pacientes previamente tratados como no tratados, y más eficaz que el clorambucil en pacientes previamente no tratados en términos de respuesta, duración de la misma y supervivencia (15). En los pacientes con LNH-BG previamente tratados se han observado tasas de respuesta que oscilan entre el 40-60%, por lo que podría ser útil en el tratamiento de los LNH-BG refractarios al tratamiento convencional (16).

La fludarabina administrada a pacientes con LLC, previamente tratados con agentes alquilantes, produce una respuesta en el 50% de los pacientes. En aquellos previamente no tratados en estadios III-IV y en enfermedad progresiva en estadio I-II el porcentaje de respuesta alcanzado es del 70% (17).

La experiencia clínica nos dice que la fludarabina generalmente es bien tolerada; los principales efectos adversos observados son neutropenia, trombocitopenia, anemia e infecciones. La alopecia, las náuseas y los vómitos parecen ser menos frecuentes que en el tratamiento con CAP, aunque el desarrollo de citopenias inmunes es más frecuente con fludarabina. Se han descrito varios casos de neurotoxicidad, pero parecen estar relacionados con altas dosis del fármaco (15).

La fludarabina parece ofrecer una alternativa válida tanto en el tratamiento de LLC como de LNH-BG. Otros usos potenciales incluirían las leucemias agudas, MW y la micosis fungoide; sin embargo, se requieren más estudios en los que se compare con las terapias habituales y en combinación con otros agentes antineoplásicos para poder definir el amplio papel de la fludarabina en este tipo de enfermedades (1).

El objetivo de nuestro estudio es mostrar los resultados obtenidos en 12 pacientes diagnosticados de LLC,

LNH-BG, MW a los cuales se les administró fludarabina como tratamiento de segunda línea.

MÉTODO

Estudio retrospectivo de diecinueve meses de duración (agosto 1997-marzo 1999) en el que se incluyeron 12 pacientes diagnosticados de síndromes linfoproliferativos crónicos tratados con fludarabina en el servicio de hematología del Hospital General San Jorge de Huesca. Se estudiaron seis pacientes con LLC, cinco con LNH-BG y uno con MW. Todos ellos habían sido tratados previamente con distintos regímenes quimioterápicos.

Para realizar dicho estudio se revisaron las hojas de petición de citostáticos, las fichas farmacoterapéuticas del servicio de farmacia, así como las historias clínicas de cada paciente.

El esquema terapéutico consistió en la administración de 25 mg/m² de fludarabina en infusión de treinta minutos durante cinco días consecutivos cada cuatro semanas. La respuesta se evaluó al tercer y sexto ciclo de tratamiento.

Para los pacientes con LLC se utilizaron los criterios de respuesta del National Cancer Institute Working Group (18). Se consideraron en remisión completa (RC) aquellos pacientes que presentaron los siguientes criterios: ausencia de adenomegalias y hepatoesplenomegalia en la exploración física; linfocitos circulantes menos de 4×10^9 /l, más de $1,5 \times 10^9$ granulocitos/l, más de 100×10^9 plaquetas/l, hemoglobina 11 g/dl, y en médula ósea recuento de linfocitos inferior al 30% y ausencia de nódulos linfoides. Se consideraron en remisión parcial nodular (RPN) aquellos que presentaron los mismos criterios que para la RC, pero con persistencia de nódulos linfoides en médula ósea. Se consideraron en remisión parcial (RP) aquellos que sufrieron reducción de las adenomegalias y/o hepatoesplenomegalia en más de un 50%, reducción de los linfocitos circulantes en más de un 50% de la cifra inicial y, además, al menos uno de los siguientes requisitos: más de $1,5 \times 10^9$ granulocitos/l (o una elevación del 50% de la cifra basal), más de 100×10^9 plaquetas/l (o una elevación del 50% de la cifra basal), hemoglobina 11 g/dl (o una elevación del 50% de la cifra basal). Se consideró enfermedad progresiva (EP) cuando apareció al menos uno de los siguientes criterios: más del 50% de aumento en el tamaño de los ganglios, más del 50% de aumento del tamaño de la hepatoesplenomegalia y más del 50% de aumento de la cifra de linfocitos circulantes. Los pacientes que no alcanzaron RC o RP y no tuvieron EP se consideraron en situación de enfermedad estable (EE).

En los LNH-BG se siguieron los siguientes criterios de respuesta: la RC se definió como la desaparición de signos y síntomas de la enfermedad, así como la normalización de los valores analíticos previamente alterados, durante un período no inferior a un mes; RP como la reducción de, al menos, el 50% de todos los parámetros mensurables de la

Tabla 1. Características de los pacientes con LLC

— Número de pacientes: 6.
— Edad: 70, 83 (66-76) años.
— Sexo (M/V): 3/3.
— Estadio de Rai/Binet:
• II/B: 2.
• III/C: 1.
• IV/C: 3.
— Meses desde diagnóstico hasta inicio de tratamiento con fludarabina: 13 (4-68).

enfermedad. Cuando no se alcanzó el grado de remisión parcial y la enfermedad permaneció estable o en progresión se consideró como fracaso terapéutico (19).

En el caso de MW los criterios de respuesta fueron: la RC se definió como la desaparición de la proteína anormal y resolución de toda evidencia de enfermedad, la RP se definió como una disminución de, al menos, el 50% de la síntesis de inmunoglobulinas M durante al menos dos meses, acompañada de más del 50% de la reducción de la infiltración tumoral de todos los lugares afectados (20).

RESULTADOS

Se han estudiado un total de 12 pacientes cuya media de edad fue de $69,58 \pm 6,9$ años, de los cuales el 50% eran varones y el otro 50% mujeres.

Seis pacientes fueron diagnosticados de LLC, cuatro en estadio III-IV de Rai (C de Binet) y dos en estadio II de Rai (B de Binet). El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento con fludarabina fue de trece meses (cuatro-sesenta y ocho meses) (tabla 1).

Cinco pacientes fueron diagnosticados de LNH-BG; todos ellos en estadio IV, siendo el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento de cuarenta y ocho meses (intervalo: veinticinco-sesenta y seis meses) (tabla 2).

Solamente un paciente fue diagnosticado de MW.

Todos los pacientes fueron previamente tratados con distintos regímenes de quimioterapia, asociándose en un caso a radioterapia (tabla 3).

Los pacientes recibieron entre dos y nueve ciclos de fludarabina, y en dos casos se asoció a ciclofosfamida.

Tabla 2. Características de los pacientes con LNH-BG

— Número de pacientes: 5.
— Edad: 66,4 (55-78) años.
— Sexo (M/V): 3/2.
— Diagnóstico:
• LNH IV: 5.
— Meses desde diagnóstico hasta inicio de tratamiento con fludarabina: 48 (25-66).

Tabla 3. Esquema de tratamiento previo y número de ciclos

Pacientes	Diagnóstico	Cloram-bucilo	Cloram-bucilo + prednisona	CHOP*	CNVP**	Radio-terapia
1	LNH-IV			10		
2	MW		5			
3	LLC-II/B		3	8		
4	LLC-IV/C	10				
5	LNH-IV			9		
6	LLC-IV/C		8			
7	LLC-III/C			4		
8	LNH-IV				9	↑
9	LLC-II/B		4			
10	LNH-IV			16		
11	LNH-IV		3	9		
12	LLC-IV/C		10	10		

* Ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona. ** Ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrona y prednisona.

En nueve de los 12 pacientes se observó remisión parcial (cinco con LLC y cuatro LNH-BG) y en los otros tres la enfermedad progresó sin producirse respuesta al tratamiento (tabla 4).

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia fueron: en dos pacientes neutropenia y síndrome febril, en uno neutropenia y anemia, en otro anemia y trombocitopenia, en dos se encontró anemia, en tres neutropenia y en uno trombocitopenia. En dos pacientes no se observaron efectos secundarios y en tres pacientes fue necesaria la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (tabla 4).

DISCUSIÓN

La fludarabina se ha utilizado con éxito no solamente en la LLC, sino también en los LNH-BG, MW, leucemia prolinfocítica y tricoleucemia (21-25).

De los seis pacientes diagnosticados de LLC, cinco (83,3%) presentaron respuesta parcial y uno no respondió al tratamiento. De los pacientes que presentaron RP, tres la mantuvieron durante todo el período de estudio, precisando uno de ellos la asociación de ciclofosfamida y fludarabina; uno presentó remisión parcial al finalizar el tratamiento, pero falleció antes de finalizar el estudio, y en otro paciente se objetivó RP al finalizar los tres primeros ciclos de tratamiento. Herrero et al (26) observaron que aquellos pacientes que respondieron al tratamiento lo hicieron dentro de los tres primeros ciclos; por tanto, pensamos que este último paciente al finalizar su período de tratamiento seguirá en RP. Por consiguiente, se puede considerar que respondieron al tratamiento en monoterapia cuatro (66,6%) de los seis pacientes tratados con fludarabina, siendo este porcentaje algo más elevado al encontrado en la literatura (27, 28). En aquellos pacientes en los que no se observó respues-

Tabla 4. Tratamiento, evolución y efectos secundarios

Paciente	Diagnóstico	Ciclos de fludarabina	Quimioterapia asociada	Evolución	Efectos secundarios
1	LNH-IV	6		RP	—
2	MW	6		—	—
3	LLC-II/B	6		RP	Anemia
4	LLC-IV/C	6		—	Trombocitopenia
5	LNH-IV	6		RP	Neutropenia
6	LLC-IV/C	6		RP	Trombocitopenia, anemia
7	LLC-III/C	6	Ciclofosfamida	RP	Neutropenia
8	LNH-IV	2		—	Anemia
9	LLC-II/B	4		RP	Neutropenia, anemia
10	LNH-IV	4		RP	Neutropenia, síndrome febril
11	LNH-IV	9	Ciclofosfamida	RP	Neutropenia, síndrome febril
12	LLC-IV/C	6		RP	Neutropenia

*Pacientes que al final del estudio reciben cuatro ciclos de tratamiento y presentan remisión parcial.

ta al tercer ciclo de tratamiento con fludarabina se asoció a ciclofosfamida, de forma similar a lo descrito por otros autores (1).

Mientras que la respuesta a la fludarabina en pacientes diagnosticados de LLC y previamente tratados con agentes alquilantes es elevada, se han observado mayores tasas de respuesta en pacientes no tratados previamente y en los estadios menos avanzados de la enfermedad, alcanzándose mayores porcentajes de respuesta completa. También se ha observado que los pacientes con LLC que han sido previamente tratados y que han tenido buena respuesta a los agentes alquilantes presentan mejores tasas de respuesta que aquellos que han sido refractarios a dichos agentes alquilantes (26, 29).

De los cinco pacientes diagnosticados de LNH-BG, cuatro fueron tratados con fludarabina en monoterapia, de los cuales tres presentaron respuesta parcial (60%) y uno no respondió al tratamiento. En el quinto paciente se obtuvo también RP, pero en este caso se asoció a ciclofosfamida. El porcentaje de remisión en monoterapia encontrado en nuestro estudio (60%) coincide con lo referido en la bibliografía por otros autores (16, 30, 31).

No está claramente establecido el número de ciclos que se deben administrar (26). Todos los pacientes con LLC recibieron seis ciclos, excepto el paciente que seguía en tratamiento al finalizar el período de estudio, que recibió cuatro ciclos.

Al igual que lo que sucede en las LLC, en los pacientes con LNH-BG no está claramente establecido el número de ciclos de tratamiento que deben administrarse; en nuestro caso oscilaron entre dos y nueve. El hecho de que un paciente recibiera sólo dos ciclos de fludarabina fue debido a la falta de respuesta al tratamiento y a la progresión de la enfermedad con un importante deterioro del estado general. En la actualidad se piensa que la fludarabina es eficaz en el tratamiento de los LNH-BG, con unos resultados similares a los obtenidos en las LLC (32, 33).

La respuesta al tratamiento con fludarabina está relacionada de forma importante con el estadio de la enfer-

medad. Se han descrito mayores porcentajes de respuesta en aquellas fases menos avanzadas (29). En nuestro caso, de los seis pacientes con LLC, cinco tuvieron RP (tres se encontraban en estadios III-IV, dos en estadio II) y el paciente que no respondió al tratamiento se encontraba en estadio IV. Con estos resultados no podemos concluir que la eficacia de la fludarabina esté relacionada con el estadio de la enfermedad, y sería necesario realizar estudios con mayor número de pacientes para confirmar este hecho. Del total de pacientes estudiados, uno fue diagnosticado de MW, el cual no respondió tras seis ciclos de tratamiento con fludarabina. Se han descrito casos de pacientes diagnosticados de esta enfermedad que tras ser tratados previamente con distintos regímenes quimioterápicos se les administró fludarabina con una media de tres ciclos por paciente, observándose una remisión en un tercio de ellos (20).

De los nueve pacientes que se encontraban en RP, sólo en seis de ellos se pudo realizar el seguimiento desde la finalización del tratamiento con fludarabina hasta el final del estudio, el cual osciló entre uno y doce meses; de los tres restantes, uno falleció dentro del período estudiado y dos seguían en tratamiento al finalizar el mismo. En estudios realizados en pacientes con LLC previamente tratados que alcanzan RC o RP con fludarabina se han descrito períodos libres de progresión de enfermedad del orden de veintidós meses (34). En otro estudio realizado en pacientes con LNH-BG se observó un período libre de enfermedad en el 77% de los pacientes, con una media de seguimiento de dieciséis meses (35).

El principal efecto secundario descrito en los pacientes tratados con fludarabina ha sido la mielotoxicidad. Sin embargo, la toxicidad no hematológica parece ser rara, describiéndose en algunos casos neurotoxicidad (15). Coincidiendo con lo descrito en la literatura, los efectos secundarios observados con mayor frecuencia fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia; en tres

casos fue necesaria la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Aunque la fludarabina ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de las LLC, se están realizando estudios que ponen de manifiesto su eficacia en el tratamiento de otros síndromes linfoproliferativos como LNH-BG y la MW, así como en los síndromes mielodisplásicos de mal pronóstico. Se precisan más estudios para determinar la relación entre regímenes de tratamiento, estadios de la enfermedad, respuesta al tratamiento con fludarabina y período libre de enfermedad. Además, si a esto añadimos la escasa aparición de efectos secundarios, la fludarabina podría ser un fármaco promotor para el tratamiento de éstas y otras enfermedades hematológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ross SR, McTavish D, Faulds D. Fludarabine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in malignancy. *Drug* 1993;45:737-59.
- Danhauser L, Plunkett W, Keating M, Cabanillas F. 9- β -arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5'-monophosphate pharmacokinetics in plasma and tumor cells of patients with relapsed leukemia and lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18:145-52.
- Danhauser L, Plunkett W, Liliemark J, Gandhi V, Lacoboni S, Keating M. Comparison between the plasma and intracellular pharmacology of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine and 9- β -D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5'-monophosphate in patients with relapsed leukemia. *Leukemia* 1987;1:638-43.
- Gandhi V, Kemena A, Keating MJ. Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 1993;10:49-56.
- Plunkett W, Begleiter A, Liliemark O, Reed JC. Why do drugs work in CLL? *Leuk Lymphoma* 1996;22 (Supl 2):1-11.
- Tseng W-C, Derse D, Cheng Y-C, Brochman RW, Bennett LL Jr. *In vitro* biological activity of 9- β -D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine and the biochemical actions of its triphosphate on DNA polymerases ribonucleotide reductase from HeLa cells. *Mol Pharmacol* 1982;21:474-7.
- Gandhi V, Huang P, Plunkett W. Fludarabine inhibits DNA replication: a rationale for its use in the treatment of acute leukemias. *Leuk Lymphoma* 1994; 14 (Supl 2):3-9.
- Yang S-W, Huang P, Plunkett W, Becker FF, Chan JY. Dual mode of inhibition of purified DNA ligase I from human cells by 9- β -D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine triphosphate. *J Biol Chem* 1992;267: 2345-9.
- Gandhi V, Plunkett W. Modulation of arabinosylnucleoside metabolism by arabinosylnucleotides in human leukemia cells. *Cancer Res* 1988;48:329-34.
- Robertson LE, Chubb S, Meyn RE, Story M, Ford M, Hitteelman WN, et al. Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2'-deoxyadenosine and 9- β -D-arabinosyl-2-fluoroadenine. *Blood* 1993;81:143-50.
- Huang P, Plunkett W. Fludarabine and gemcitabine-induced apoptosis: incorporation of analogs into DNA is a critical event. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:181-8.
- Kitada S, Andersen J, Hines J. Expression of BCL-2 family genes and *in vitro* sensitivity to fludarabine and 2-chloro-deoxy-adenosine in B-CLL: and ECOG Study (abstract). *Blood* 1995;15 Supl 1:607.
- Sandoval A, Consoli U, Plunkett W. Fludarabine-mediated inhibition of nucleotide excision repair induces apoptosis in quiescent human lymphocytes. *Clin Cancer Res* 1996;2:1731-41.
- Van Den Neste E, Huang P, Plunkett W. Apoptosis induced in CLL cells by fludarabine and transcriptional inhibitors (abstract n.º 932). Orlando: American Hematology Society Meeting, 6-10 diciembre; 1996.
- Adkins JC, Markham A, Peters DH. Fludarabine: an update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drug* 1997;53:1005-37.
- Whelan JS, Davis CL, Rule S, Ranson M, Smith OP, Metha AB, et al. Fludarabine phosphate for the treatment of low lymphoid malignancy. *Br J Cancer* 1991;64:120-3.
- Keating MJ, Kantarjian H, O'Brien S, Koller C, Talpaz M, Schachner J, et al. Fludarabine: A new agent with marked antiproliferative activity in untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:44-9.
- Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, Grever MR, Kaye NE, Schiffer CA, et al. Guidelines for clinical protocols for CLL: recommendations of the National Cancer Institute sponsored working group. *AMJ Hematol* 1988;29:152-63.
- Oken M, Creech R, Tormey D. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, Pierce S, Delasalle K, Barlogie B, et al. Fludarabine therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med* 1993; 95:49-52.
- Cervantes F, Salgado C, Montserrat E, Rozman C. Fludarabine for polyclonal lymphocytic leukemia and risk of interstitial pneumonitis. *Lancet* 1990;336:1130.
- Cheson BD. New chemotherapeutic agent for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:1027-51.
- Kantarjian HM, Alexanian R, Koller CA, Kurzrock R, Keating MJ. Fludarabine therapy in macroglobulinemic lymphoma. *Blood* 1990;15:1928-31.
- Kantarjian HM, Schachner J, Keating MJ. Fludarabine therapy in hairy cell leukemia. *Cancer* 1991;1:1291-3.
- Smith OP, Metha AB. Fludarabine monophosphate for polyclonal lymphocytic leukemia (letter). *Lancet* 1990; 29:820.
- Herrero M, Cabrera JR, Briz M, Forés R, Díez JL, Regidor C, et al. Tratamiento con fludarabina en la leucemia linfocítica crónica refractaria. *Sangre* 1995; 40:115-9.
- Keating MT, Kantarjian H, Talpaz M. Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1989;74:19-24.

28. Hiddemann W, Rottmann R, Wormann B, Thiel A, Essinkd M, Ottensmeier C, et al. Treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia by fludarabine. Results of a clinical phase II study. *Ann Hematol* 1991;63:1-4.
29. Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, Plunkett W, Estey E, Koller C, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993;81:2878-84.
30. Leiby JA, Snider KM, Kraut EH, Metz EN, Malspeis L, Grever MR. Phase II trial of 9- β -D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine monophosphate in non-Hodgkin's lymphoma: prospective comparison of response with deoxycytidine kinase activity. *Cancer Res* 1987;47:2719-22.
31. Hochster H, Kim K, Green M. Fludarabine is highly active in refractory low grade lymphoma [abstract]. *Am Soc Clin Oncol* 1989;8:254.
32. Hochster H, Kim K, Green MD, Mann RB, Neiman RS, Oken MM, et al. Activity of fludarabine in previously treated non-Hodgkin's low-grade lymphoma: results of and eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 1992;10:28-32.
33. Redman JR, Cabanillas F, Velasquez WS, McLaughlin P, Hagemeister FB, Swan F, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate in lymphoma: An effective new agent in low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10:790-4.
34. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, Smith T, Koller C, Estey E, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with CLL with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993;82:1695-700.
35. Zinzani PL, Lauria F, Rondelli D, Benfenati D, Raspadori D, Bocchia M, et al. Fludarabine: An active agent in the treatment of previously-treated and untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1993;4:575-8.