

Actualización del tratamiento del linfoma folicular

Cuadernos de Hematología

Dra. M^a Jimena Cannata Ortiz

Dra. Ana García-Noblejas

Dra. Belén Quereda Bernabéu

Dra. Reyes Arranz Sáez

Servicio de Hematología

Hospital Universitario de

la Princesa Madrid

Resumen

- El LF en estadio avanzado es considerado incurable, con supervivencia prolongada y que incide en pacientes mayores con frecuentes comorbilidades asociadas, hechos que van a condicionar los tratamientos a utilizar.
- La vigilancia expectante sigue vigente en pacientes asintomáticos con estadios avanzados y sin factores de riesgo.
- La inmuno-quimioterapia ha demostrado incrementar significativamente la duración de las respuestas y, lo que es más importante, la supervivencia de los pacientes sin incrementar la toxicidad, por lo que son los tratamientos de primera línea con indicación aprobada.
- El tratamiento postinducción con inmunoterapia o radioinmunoterapia ha demostrado mejorar significativamente la SLP y tienen indicación aprobada.

Actualización del tratamiento del linfoma folicular

- Cuál es el mejor esquema de quimioterapia en primera línea y cuál es el momento de iniciar el tratamiento, son temas aún pendientes de definir mejor.
- No existe un tratamiento estándar para el rescate del LF, siendo amplio el abanico de opciones terapéuticas que se seleccionarán en función de las características y evolución de cada paciente. Actualmente se están testando en esta situación muchos nuevos agentes y anticuerpos monoclonales.
- El TPH de consolidación tras la recaída sigue siendo una opción válida que se tendrá que comparar en un futuro con las nuevas estrategias.
- La radioterapia sobre campo afecto es la terapia de elección en estadios localizados sin afectación voluminosa.

Introducción

El linfoma folicular (LF) es la segunda neoplasia linfoide más frecuente (20-25%) en Occidente, después del linfoma difuso de células grandes B, con una incidencia en nuestro medio de 2,9 casos/100.000 habitantes y año. Se desarrolla a partir de los linfocitos B del centro germinal y conserva parcialmente el patrón folicular. En general, tiene escasa actividad mitótica (Ki67<25%) y en un 85% de los casos se asocia a la t(14;18)(q32;q21), con incremento de la proteína antiapoptótica Bcl-2, que le confiere resistencia a los agentes antiproliferativos tradicionales. La clasificación de la OMS 2008 ha conservado la descripción de los 3 grados histológicos pero ha mantenido la definición de LF sólo para los grados 1-3a. El hasta ahora denominado LF 3b se considera una nueva categoría de LDCGB siendo frecuentes las alteraciones en 3q27 y/o el reordenamiento de Bcl-6.

Afecta a individuos adultos (mediana de edad de 60 años) que habitualmente se diagnostican con enfermedad diseminada (estadios III-IV) y frecuente infiltración medular (40-70%). A pesar de ello, la mayoría (85-90%) se encuentran asintomáticos y las alteraciones analíticas son escasas. El riesgo de transformación a un linfoma agresivo es de 3% anual, hecho que acorta significativamente la supervivencia (SG)^{1,2}.

La evolución de estos pacientes es heterogénea y frecuentemente impredecible. A pesar de tener características clínicas similares, algunos pacientes sobreviven más de 20 años, mientras que otros presentan una enfermedad rápidamente progresiva con frecuentes recaídas y supervivencia de poco más de 5 años.

Se han desarrollado índices pronósticos clínicos que discriminan pacientes con diferente evolución. El de uso más generalizado es el FLIPI³, que incluye edad, estadio Ann Arbor, hemoglobina, LDH y número de áreas nodales. Con él se discriminan 3 grupos con supervivencias significativamente diferentes a 10 años (71, 51 y 36%, respectivamente). Más recientemente, ha surgido el FLIPI-2, que incorpora β2-microglobulina y la enfermedad voluminosa (>6 cm). Este índice discrimina 3 grupos con riesgo diferente de SLP a 5 años (79, 51 y 19%, respectivamente)⁴ y no discrimina bien supervivencias, a diferencia del anterior.

Gracias a las nuevas tecnologías, se ha podido demostrar que la evolución del LF depende mucho de la interrelación existente entre la célula tumoral y su microambiente⁵. Se han comunicado con técnicas de *microarrays*, biomarcadores asociados al escenario no tumoral con influencia pronóstica e independientes del FLIPI⁷. Algunos de estos resultados se han reproducido utilizando técnicas de inmuno-histoquímica, aunque su valor predictivo es menos preci-

so⁶⁻⁸. Sería deseable la integración de estos datos para poder seleccionar mejor el esquema de tratamiento y su intensidad.

Tratamiento

Es preciso decidir la estrategia terapéutica de forma selectiva y en la mayoría de los casos, con una perspectiva a largo plazo. Es una enfermedad de carácter recurrente que incide mayoritariamente en pacientes de edad avanzada y en los que la supervivencia va a estar condicionada por la comorbilidad, el desarrollo de progresiva refractariedad y por las secuelas de los tratamientos que hayamos tenido que utilizar.

En el LF no existen aún criterios clínico-biológicos bien definidos que permitan decidir cuándo iniciar el tratamiento o su intensidad. En los estudios publicados, la indicación terapéutica se basa principalmente en la presencia o no de síntomas relacionados con el linfoma o de la “carga tumoral”, utilizando generalmente los criterios del GELF (tabla I). Por lo general, estos estudios incluyen poblaciones heterogéneas en cuanto a edad, índice de riesgo y grado histológico, y utilizan la SLP como variable asociada a la supervivencia global, hecho que puede asumirse sólo si no se incrementa la toxicidad.

Tratamiento de los estadios avanzados

El LF se sigue considerando una enfermedad incurable. Sin embargo, desde finales de los 90 se ha podido objetivar un incremento significativo de la supervivencia, hecho que nunca se pudo constatar con los agentes quimioterápicos clásicos. El incremento coincide con la introducción de fármacos con actividad antiproliferativa e inmunomoduladora, primero el interferón (IFN) y más recientemente el rituximab. El conocimiento biológico actual permite que las opciones terapéuticas en el LF sean cada vez mayores. A efectos prácticos,

Tabla I

Definición de “masa tumoral” según criterios del GELF

- Nódulo o masa extraganglionar >7 cm
- Afectación de al menos 3 regiones ganglionares, cada una de ellas con diámetro >3 cm
- Síndrome compresivo a nivel ureteral, gastrointestinal, etc.
- Derrame pleural, pericárdico o ascitis
- Esplenomegalia (borde inferior bajo línea umbilical)
- Presencia de síntomas B
- Expresión leucémica con $>5 \times 10^9$ células circulantes/litro
- Citopenias secundarias (neutrófilos $<1 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $<100 \times 10^9/l$)

“Baja masa tumoral”

Si no presentan ningún criterio

“Alta masa tumoral”

Si presentan uno o varios criterios

a lo mejor sigue siendo incurable, pero ya podemos considerarla una patología crónica para la mayoría de los pacientes afectados.

Inmuno-quimioterapia de primera línea

La utilización de agentes inmunomoduladores ha cambiado la historia natural del LF. En los últimos 15 años se ha incrementado de forma significativa la SLP, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con LF.

El **interferón (IFN)**, en combinación con quimioterapia, tiene desde hace años indicación en el tratamiento de primera línea. Es sinérgico con agentes alquilantes y antracíclicos y tiene una acción dual, proapoptótica y antiproliferativa. El IFN activa la respuesta inmune, incrementa las células NK, las moléculas asociadas al CMH clase I, y la actividad macrofágica.

En combinación con clorambucil, CVP, CHOP o fludarabina⁹⁻¹¹, el interferon incrementa significativamente la SLP y la supervivencia respecto a la quimioterapia sola¹¹ (Fig. 1). En nuestra experiencia⁹, los pacientes tratados con IFN (3MU/m² x 3 veces/sem x 12 sem) asociado a CVP (dosis de ciclofosfamida superiores: 2 g/m²) alcanzan una SLP mediana de 7,2 años frente a 2,5 años con CVP sólo.

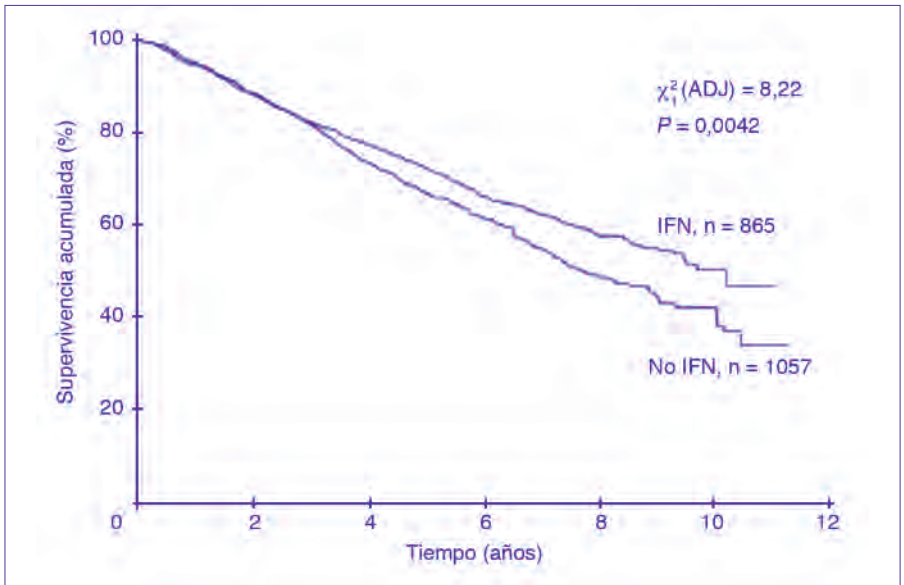


Figura 1. Supervivencia global con IFN-quimioterapia en el tratamiento de inducción.

Su utilización no se ha extendido más por la introducción del rituximab, y el inconveniente de los efectos pseudogripales que induce fundamentalmente al comienzo del tratamiento, y que obliga a su suspensión en un 10-15% de los pacientes, sobre todo en tratamientos prolongados. Sus efectos adversos a largo plazo son muy escasos, siendo los más destacables el hipotiroidismo en <5% y la depresión en <1%.

Los **anticuerpos monoclonales** suponen una ventaja por su mayor especificidad. El mecanismo de acción predominante del anti-CD20 (rituximab) *in vivo* aún se desconoce. Se sabe que tiene citotoxicidad mediada por el complemento o dependiente de anticuerpo, e induce apoptosis caspasas-dependiente en presencia de células con receptor Fc. Además, se ha comprobado que rituximab incrementa la sensibilidad celular a la acción de los citotóxicos sin solapamiento de toxicidades.

Los estudios aleatorizados con rituximab en inducción asociados a esquemas de quimioterapia tipo CVP (la dosis de ciclofosfamida en estos esquemas ha sido de 750 mg/m²) o CHOP¹²⁻¹⁵ demuestran un incremento significativo de la SLP a 5 años, y en dos de ellos una supervivencia significativamente superior, evidente incluso con un corto seguimiento. Las diferencias de los resultados observadas reflejan la heterogeneidad de las poblaciones tratadas (tabla II).

En la actualidad, existen ensayos que están testando la eficacia del rituximab subcutáneo. Esta nueva formulación conseguiría facilitar el tratamiento, acortando el tiempo de administración a pocos minutos y con escasos efectos adversos.

Tabla II

| Ensayos aleatorizados con rituximab en inducción | | | | | |
|--|--|------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Autor | N | Tratamiento | R. global (RC) | SLE / SLP | SG |
| Marcus | 321 FLIPI ≥ 3 (45%) Grados 1-3 | CVP vs. CVP + R | 57% (10%) 81% (41%) | 20% 52% (a 3 años) | 77% p: 0,029 83% (a 4 años) |
| Hiddemann | 516 FLIPI ≥ 3 (20%) Grados 1-2 | CHOP vs. CHOP + R | 90% (17%) 95% (20%) | 50% 75% (a 3 años) | 90% ns 95% (2 años) |
| Herold | 201 FLIPI? Grados 1-2 | MCP vs. MCP + R | 75% (25%) 92% (50%) | 40% 71% (a 4 años) | 74% p: 0,009 87% (a 4 años) |
| Salles | 359 FLIPI ≥ 3 (45%) Grados 1-3a | CHVP-IFN vs. CHVP-IFN + R | 85% (59%) 94% (75%) | 37% 53% (a 3 años) | 79% ns 84% (a 5 años) |

En definitiva, para los pacientes sintomáticos o que precisen tratamiento citoreductor, la inmuno-quimioterapia es la mejor opción.

¿Qué régimen de quimioterapia?

Es un tema aún pendiente. La quimioterapia habitual se ha basado en agentes alquilantes con/sin antraciclinas o fludarabina, en diferentes esquemas e intensidad¹⁶⁻²⁰. En general, a mayor intensidad las respuestas son más rápidas y su duración mayor, a pesar de lo cual no se observa incremento de la supervivencia debido fundamentalmente al incremento de la toxicidad tardía. Habría que considerar la cardiotoxicidad de las antraciclinas y las segundas neoplasias o las infecciones oportunistas graves con el uso de esquemas intensivos o análogos de purinas²¹⁻²².

Recientemente se han comunicado los resultados del único estudio aleatorizado que compara 3 esquemas de inmuno-quimioterapia: R-CVP (750 mg/m² de ciclofosfamida), R-CHOP y R-FM²³. Los resultados preliminares indican que R-CHOP y R-FM ofrecen un mayor tiempo hasta el fracaso del tratamiento, con supervivencias superponibles para las 3 ramas. Sin embargo, no se censuraron las segundas neoplasias, significativamente superiores con R-FM.

En los últimos años, varios grupos están estudiando la eficacia de bendamustina en inducción, tras su aprobación en monoterapia para la recaída. En primera línea y asociada a rituximab²⁴ mejora la SLP respecto al R-CHOP, con menor toxicidad. De confirmarse estos hallazgos, en los próximos años podríamos asistir a un cambio en la inmuno-quimioterapia de primera línea en el LF.

“Esperar y vigilar”, ¿es todavía una opción vigente?

Varios estudios aleatorizados²⁵⁻²⁸ han demostrado que en pacientes con estadios avanzados, con baja masa tumoral y asintomáticos, es factible la opción de “watch and wait”. El retraso del tratamiento hasta la aparición de síntomas, no compromete la calidad de la respuesta ni la supervivencia. En el estudio de Ardeshtna, de muy largo seguimiento, se observó que hasta un 40% de pacientes >70 años no precisaban tratamiento en 10 años.

Un estudio reciente, comparando la estrategia de “watch and wait” frente a rituximab²⁹ en pacientes asintomáticos muestra que la administración de rituximab retrasa la necesidad de iniciar un nuevo tratamiento de 33 meses en los no tratados a más de 48 meses en los tratados. La repercusión de esto en la evolución de los pacientes se desconoce todavía.

La opción de “esperar y vigilar” sigue siendo válida. Evita tratamientos en pacientes asintomáticos que pueden cursar con una enfermedad estable

durante mucho tiempo. Si se adopta esta estrategia, es preciso mantener el seguimiento del paciente para identificar de forma temprana una evolución menos indolente. El uso de tratamiento precoz en este escenario está pendiente de definir.

Tratamiento postinducción de la remisión

La obtención de la remisión no es un problema en el LF, sin embargo, sí lo es su duración debido a la existencia de enfermedad mínima residual (EMR) no controlable. Se han utilizado diferentes estrategias para minimizar la enfermedad residual y, por tanto, prolongar el tiempo de duración de la respuesta.

Los radio-inmunocomplejos

Son anticuerpos conjugados formados por un radioisótopo unido al anti-CD20, lo que incrementa su linfocitotoxicidad al permitir la destrucción de células con menor expresión de CD20 e incluso de células adyacentes que no lo expresen. En Europa, el único disponible es el Y⁹⁰-ibrutumomab-tiuxetan (Zevalin®), con indicación en monoterapia para LNH en recaída. El ensayo FIT³⁰ comparó la consolidación con Zevalin® frente a observación en 414 pacientes con LF, y demostró que el Zevalin® incrementaba significativamente la duración de la respuesta, de 13,3 meses a 36,5 meses ($p < 0,0001$), aunque sin evidencia de incremento de la SG. Similares resultados se han obtenido con la utilización del I¹³¹-tositumomab (Bexaar®) tras quimioterapia tipo-CHOP³¹.

La radio-inmunoterapia es una buena opción si queremos prolongar la duración de la respuesta. Sin embargo, está pendiente de definir cuál es su papel actual, tras la generalización de la inmunoterapia en inducción y la creciente utilización de rituximab en mantenimiento.

Inmunoterapia de mantenimiento

Interferón en mantenimiento

Los estudios publicados son heterogéneos en las dosis (3-5MU), el tiempo de administración (12-18 meses) y la selección de los pacientes (RC o RP), pero el IFN en mantenimiento incrementa la SLP y en algunos estudios también la SG. El beneficio observado con el IFN de mantenimiento es inferior al obtenido cuando se administra en la inducción¹¹. En nuestra experiencia, no observamos beneficio de la administración de IFN en mantenimiento durante 1 año cuando ya se había administrado en el tratamiento de inducción.

Rituximab en mantenimiento

Diversos estudios habían observado un incremento de la SLP con el uso de rituximab en mantenimiento tras rituximab en monoterapia o esquemas de

inducción convencionales, pero estaba pendiente de valorar si este beneficio se observaba cuando ya se había administrado en la inducción.

El estudio PRIMA³² ha dilucidado esta cuestión. En él se incluyeron 1.018 pacientes con al menos una RP tras quimio-inmunoterapia (R-CHOP, R-CVP o R-fludarabina), que fueron aleatorizados para recibir rituximab (1 dosis/8 semanas) durante 2 años frente a observación. La SLP comunicada a 3 años fue significativamente superior en el grupo tratado con rituximab en mantenimiento (74% vs. 57%). El incremento se observó fundamentalmente en pacientes jóvenes, varones, con FLIPI bajo y en los que recibieron CHOP. El tratamiento con rituximab de mantenimiento ha recibido la indicación en el tratamiento del LF. La utilización sistemática de esta estrategia condiciona actualmente la revisión de los tratamientos de rescate en el LF.

El trasplante autólogo de consolidación

El trasplante autólogo (TPH), tanto en estudios retrospectivos como aleatorizados, ha demostrado que es capaz de mantener la remisión a 5 años en un 50-60% de los pacientes³³⁻³⁴, incluso durante largos periodos (9-10 años). Esta ventaja se ha confirmado también tras la utilización de esquemas de inmuno-quimioterapia³⁵. Sin embargo, en ninguno de ellos se ha objetivado un beneficio en la supervivencia debido a los eventos tóxicos a largo plazo, como la cardiotoxicidad y el incremento de segundas neoplasias. Actualmente, su utilización en primera línea no está justificada, pues los resultados de las nuevas opciones existentes son al menos equivalentes y tienen menor toxicidad.

Tratamientos de rescate

El abanico de tratamientos posibles en esta situación incluye desde los esquemas que se han utilizado en primera línea hasta los nuevos fármacos en ensayo. En este escenario, la heterogeneidad en los estudios es mayor y además, teniendo en cuenta la eficacia actual de los tratamientos de primera línea, los resultados de eficacia que manejamos se tendrán que re-evaluar.

La selección del tratamiento depende de la duración de la respuesta, el pronóstico en la recaída, la edad y el tratamiento previo. En general, las opciones de quimioterapia utilizadas en primera línea son también válidas para la recaída, pudiendo repetirse la misma estrategia en los casos en que la respuesta previa haya tenido una duración prolongada. Al igual que con la inducción, la incorporación de rituximab a dichos esquemas ha demostrado que incrementa la tasa de respuesta y la duración de las mismas.

TPH de consolidación

A diferencia de lo que ocurre en inducción, la indicación del TPH de consolidación tras la obtención de una nueva respuesta, está muy extendida para pacientes sin comorbilidad limitante. En la era pre-rituximab, el TPH ha demostrado conseguir una SLP significativamente superior (40-60% a los 3 años) a las alcanzadas con quimioterapia de rescate convencional, con una mortalidad tóxica asumible (2-6%). Además, se ha observado que entre un 31 y 49% de pacientes mantienen dicha respuesta a los 10 años³⁶. El único estudio aleatorizado que compara quimioterapia sola frente a quimioterapia y trasplante³⁷, confirmó la ventaja del TPH en la SLP, y fue también el único en mostrar un incremento de la SG. Posteriormente, el GELA examinó de forma retrospectiva el impacto del rituximab sobre el TPH, comunicando una supervivencia del 90% a 5 años en pacientes que recibieron TPH de consolidación tras el rescate con inmuno-quimioterapia³⁸.

Rituximab de mantenimiento

El rituximab como terapia de postinducción en la recaída es una de las opciones más estudiadas y tiene indicación en esta fase del tratamiento. Dos ensayos fase III³⁹⁻⁴⁰ han demostrado que su administración tras la terapia de rescate, eleva la SLP respecto a la mera observación, con un incremento no significativo en la supervivencia. Las pautas de administración del rituximab en mantenimiento han variado entre los estudios y no está definida cuál es la más beneficiosa.

Bendamustina

Es un fármaco formado por un grupo de mostaza nitrogenada y un anillo benzimidazólico, que le confiere propiedades mixtas de agente alquilante y análogo de purinas. Sus buenos resultados y escasa toxicidad en estudios con linfomas indolentes en recaída⁴¹⁻⁴² han permitido su aprobación en monoterapia para el rescate del LF. En combinación con rituximab (BR)⁴³, las dosis utilizadas son menores (90 mg/m²), objetivándose un incremento de las respuestas (hasta un 60% de RC) y de la SLP, con escasa toxicidad hematológica o complicaciones asociadas. Estos resultados han generalizado su uso en los LF en recaída/refractarios, especialmente para los pacientes con edad avanzada y comorbilidad asociada.

Bortezomib

Es un inhibidor reversible del proteosoma que altera diferentes vías de señalización intracelular (NFκB, Bcl-2/Bax) induciendo la apoptosis celular. Hasta la fecha, los estudios publicados se han realizado en pacientes con recaída o refractarios multitratados, utilizando diferentes dosis y pautas de administración. En monoterapia se observan tasas de respuesta del 17-50% (con RC 10-22%), de entre 5 y 10 meses de duración. La pauta bisemanal y en com-

binación con rituximab parece mejorar las respuestas, pero la pauta semanal tiene menor toxicidad⁴⁴. Se ha comunicado que la respuesta se observa tardíamente, a las 11 semanas de mediana⁴⁵.

Nuevos anticuerpos y nuevas drogas

En los últimos años han surgido nuevos anticuerpos que se han desarrollado con el objetivo de incrementar la citotoxicidad y que están siendo estudiados solos o en combinación en pacientes refractarios o en recaída.

Otros anti-CD20. El **ofatumomab** (anti-CD20 humanizado IgG1k), con mayor citotoxicidad mediada por complemento que el rituximab. Los resultados de estudios con ofatumomab y CHOP (fase II)⁴⁶ muestran un 69% de RC, sin incremento en la toxicidad esperable. El **GA101** (anti-CD20 humanizado IgG1), anticuerpo de tercera generación con alta afinidad por el epitopo tipo II, que confiere mayor citotoxicidad directa y dependiente de anticuerpo y menor activación del complemento. Es potencialmente más eficaz en pacientes con polimorfismos del FcγRIIIa de baja afinidad. Actualmente se estudia en pacientes refractarios a rituximab. El **anti-CD80**: anticuerpo quimérico que se une específicamente al linfocito B activado, a células presentadoras de antígeno y a células dendríticas⁴⁷. El **anti CD22-caliqueamicina** (*inotuzumab ozogamicina*). Anticuerpo dirigido frente al CD22 (IgG4 humanizada) unido a un potente antibiótico antitumoral (caliqueamicina). También en un futuro conoceremos los resultados de la acción de otros agentes: los *inmunomoduladores*, anti-*Bcl-2*, anti-*BCR*, etc.

Tratamiento de los estadios localizados

Constituyen el 10-15% de los LF y son curables con radioterapia. Se considera estadio localizado a los estadios Ann Arbor I-II y sin afectación voluminosa (<5 cm, <7 cm). La radioterapia sobre campo afecto a dosis de entre 35-45 cGy es el tratamiento estándar, ya que consigue SLP en un 30-50% de pacientes a 15 años con “plateau” en las curvas⁴⁸⁻⁵⁰. Se desaconseja la utilización de campos extensos, a pesar de incrementar la SLP, por su mayor mielosupresión y el aumento de segundas neoplasias⁴⁹. Una opción no consolidada para erradicar enfermedad no detectable y evitar recaídas en áreas no radiadas, es la utilización de tratamiento combinado (quimio y radioterapia). El grupo del MDACC comunicó con esta estrategia una SLP del 70% y SG del 80% a 10 años⁵⁰.

En resumen, el abanico terapéutico en el FL es amplio, aunque no existe todavía consenso sobre el esquema de quimioterapia de elección ni del momento para indicar el comienzo de tratamiento en los pacientes asintomáticos. Lo que está comprobado es que la introducción de la inmunoterapia ha mejora-

do la calidad de las respuestas, su duración, la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes por primera vez.

Los datos procedentes de los estudios con los nuevos fármacos modificarán en un futuro el abordaje terapéutico de estos linfomas. No debemos olvidar, no obstante, que el objetivo final debe ser la supervivencia y que la larga supervivencia que pueden disfrutar los pacientes con LF hace necesaria la selección cuidadosa del tratamiento.

Bibliografía

1. Montoto S, Davies AJ, Matthews et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 Jun 10;25(17):2426-2433.
2. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Sehn LH, Shenkier TN, Gascoyne RD, Connors JM. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 Nov 10;26(32):5165-5169.
3. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
4. Federico M, Bellei M, Marcheselli L. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20;27(27):4555-4562.
5. Dave S, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004;351:2159-2169.
6. Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT et al. Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2006;24:5350-5357.
7. Glas AM, Knoops L, Delahaye L et al. Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:390-398.
8. Farihna P, Al-Tourah A, Gill K et al. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood* 2010;115:289-295.
9. Arranz R, García Alfonso P, Sobrino P et al. Role of alpha 2-b interferon in the induction and maintenance treatment in low grade non- Hodgkin's lymphoma: results of a prospective, multicenter trial with double randomization. *J Clin Oncol* 1998;16:1538-1546.
10. Solal-Celigny P, Leage E, Brousse N et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol* 1998;16:2332-2338.
11. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 Apr 1;23(10):2215-2223.

12. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 Oct 1;26(28):4579-4586.
13. Herold et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007;25:1986-1992.
14. Hidemman et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-3732.
15. Salles et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112:4824-4831.
16. Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F et al. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *J Clin Oncol* 1985;3:769-777.
17. Kimby E, Björkholm M, Gahrton G et al. Chlorambucil/prednisone versus CHOP in symptomatic low grade non-Hodgkin's lymphomas. A randomized trial from the Lymphoma group of Central Sweden. *Ann Oncol* 1994;5:67-71.
18. Tsimberidou A, Mc Laughlin P, Younes A et al. Fludarabine, mitoxantrone, dexametasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood* 2002;100:4351-4357.
19. Zinzani PL, Pulsoni A, Perroti A et al. Fludarabine Plus Mitoxantrone With And Without Rituximab Versus CHOP With And Without Rituximab As Front Line Treatment In Patients With Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2654-2661.
20. Velasquez W, Lew D, Grogan TM et al. Combination of Fludarabine and Mitoxantrone in Untreated Stages III and IV Low- Grade Lymphoma: S9501. *J Clin Oncol* 2003;21:1996-2003.
21. McLaughlin P, Estey E, Galssman A et al. Myelodysplasia and Acute myeloid leukaemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, dexametasona plus rituximab and interferon alfa. *Blood* 2005, March 1.
22. Tomás JF, Montalbán C, De Sevilla AF et al. Frontline treatment of follicular lymphoma with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab followed by rituximab maintenance: toxicities overcome its high antilymphoma effect. Results from a Spanish Cooperative Trial (LNHF-03). *Leuk Lymphoma*. 2011 Mar;52(3):409-416.
23. Federico, Luminari, Dondi et al. R-CVP vs. R-CHOP vs. R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of foll 05 III trial. Lugano 2011 (11th international Conference on Malignant Lymphoma): abstract 135.
24. Rummel, Niederle, Maschmeyer et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2009;114:405.
25. Portlock CS, Rosemberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med* 1979;90:10-13.
26. Young RC, Longo D, Gladstein E, Ihde D, Jaffe E, de Vita V. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting versus aggressive combined modality treatment. *Sem Hematol* 1988;25:11-16.

27. Brice P, Bastion Y, Iepage E et al. Comparison in Low Tumor Burden Follicular Lymphomas Between an Initial No Treatment Policy, Prednimustine, or Interferon Alfa: A Randomized Study From the Groupe D'étude des Lymphomas Folliculaires. *J Clin Oncol* 1997;1110-1117.
28. Ardeschna, Smith, Norton et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for symptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:516-522.
29. Ardeschna, Qian, Smith et al. An Intergroup Randomized Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2010;116:6.
30. Morschhauser F, Radford J, van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-5164.
31. Press OW, Unger JM, Braziel RM et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911. *Blood* 2003 Sep 1;102(5):1606-1612.
32. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2011 Jan 1;377 (9759):42-51.
33. Lenz G et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:2667-2674.
34. Deconick E, Foussard C, Milpied N et al. High dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS. *Blood* 2005;105: 3817-3823.
35. Ladetto M, de Marco F, Benedetti F et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/III trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008;111(8):4004-4013.
36. Witzens-Harig M, Dreger P. Autologous transplant of follicular lymphoma in the era of rituximab. *Leuk Lymphoma* 2010 Jun;51(6):967-974.
37. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1;21(21):3918-3927.
38. Sebban C, Mounier N, Bousser N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;108:2540-2544.
39. Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108(13):4003-4008.

Actualización del tratamiento del linfoma folicular

*Dra. María Jimena Cannata Ortiz, Dra. Ana García-Noblejas, Dra. Belén Quereda Bernabéu y
Dra. Reyes Arranz Sáez*

40. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2853-2858.
41. Cheson BD, Friedberg JW, Kahl BS et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010 Dec;10(6):452-457.
42. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010 Jan 1;116(1):106-114.
43. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23(15):3383-3389.
44. de Vos S, Goy A, Dakhil SR et al. Multicenter randomized phase II study of weekly or twice-weekly bortezomib plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal-zone B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 Oct 20;27(30):5023-5030.
45. O'Connor OA, Portlock C, Moskowitz C et al. Time to treatment response in patients with follicular lymphoma treated with bortezomib is longer compared with other histologic subtypes. *Clin Cancer Res* 2010 Jan 15;16(2):719-726.
46. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X et al. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011 Jul 1.
47. Czuczman A, Viardot G, Hess et al. Ofatumumab combined with CHOP in previously untreated patients with follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2010 ASCO Annual Meeting; 28 (supl 20): abstract 8042.
48. Leonard JP, Friedberg JW, Younes A et al. A phase I/II study of galiximab (an anti-CD80 monoclonal antibody) in combination with rituximab for relapsed or refractory, follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2007 Jul;18(7):1216-1223.
49. Mac Manus MP, Gregory WM, Hall PA. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma?. Results of a long term follow up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996;14:1282-1290.
50. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD et al. Long-term outcome for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010;116 (16):3797-3806.
51. Seymour JF, Pro B, Fuller LM et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(11): 2115-2122.