

Actualización del tratamiento del linfoma de células del manto

Cuadernos de Hematología

*Dra. Ana García-Noblejas
Dra. M^a Jimena Cannata Ortiz
Dra. Reyes Arranz Sáez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de
la Princesa Madrid*

Resumen

- El linfoma de células del manto es agresivo e incurable en la mayoría de los casos. De ahí que en su tratamiento sea muy importante valorar tanto el enfoque inicial como los distintos esquemas de rescate que, casi inevitablemente, tendremos que administrar.
- Sin embargo, actualmente es considerado una entidad heterogénea con variantes minoritarias consideradas indolentes, difíciles de detectar al diagnóstico.
- En los pacientes no candidatos a estrategias agresivas, que son la mayoría, no existe tratamiento estándar de primera línea, de ahí la importancia de fomentar la participación de los pacientes en ensayos clínicos.
- En los pacientes candidatos a estrategias agresivas, la incorporación de las dosis altas de Ara C en el tratamiento de inducción es clave para la optimización de los resultados. Sin embargo, el beneficio de la intensificación con TASPE es un tema no resuelto actualmente.
- La utilidad de las estrategias de consolidación con radioinmunoterapia o el mantenimiento con rituximab es un tema en estudio actualmente.

Actualización del tratamiento del linfoma de células del manto

- Dentro de los tratamientos de rescate, el trasplante alogénico es, hasta este momento, el único tratamiento curativo del LCM; sin embargo, muy pocos pacientes pueden ser candidatos.
- Dentro de las nuevas quimioterapias en el tratamiento de rescate del LCM parece situarse la bendamustina como el fármaco con mejor perfil eficacia-toxicidad. Posiblemente esto hará que próximamente se utilice en primera línea.
- Nuevos rescates con nuevos fármacos están posicionándose en el tratamiento de rescate del LCM, a destacar el bortezomib, el temsirolimus y la lenalidomida. Sus buenos resultados en monoterapia han abierto los estudios hacia estrategias en combinación, por lo que el tratamiento de los pacientes dentro de ensayos clínicos es una opción muy deseable.
- Aunque los índices pronósticos (MIPI) y los marcadores biológicos (Ki67, SOX-11) han demostrado su utilidad no se encuentran incorporados a la práctica clínica habitual y no introducen por el momento cambios significativos en el tratamiento.

Introducción

El linfoma de células del manto (LCM) aparece por primera vez como una entidad independiente en la clasificación REAL (1994). Se trata de un linfoma agresivo, considerado incurable en la mayoría de los casos. Por este motivo, si no existen comorbilidades importantes, la indicación terapéutica suele hacerse precozmente. Sin embargo, cada vez es más evidente que es una entidad heterogénea. De hecho, en la última clasificación de la OMS se reconocen nuevas variantes además de la forma clásica, 2 agresivas (blastoide, pleomórfica), 2 indolentes remedando la LLC-B o el linfoma de la zona marginal y el llamado "LCM *in situ*". Sin embargo, en muchos casos estas variantes son difíciles de reconocer y es la propia evolución la que nos permite diagnosticarlas.

En estudios retrospectivos, se ha detectado un 15-32% de pacientes con una supervivencia significativamente superior, incluso sin recibir tratamiento inmediato¹, por lo que ciertos pacientes podrían beneficiarse de una actitud más conservadora. El inconveniente a la hora de la aplicación clínica es que no disponemos de factores pronósticos capaces de detectar cuáles son estos pacientes. En el estudio mencionado ni el MIPI, ni la expresión de Ki67 o la delección de p53 resultaron predictores de supervivencia. Recientemente, la utilización de *microarrays* ha permitido detectar nuevos marcadores que parecen expresarse de forma diferente en los casos que van a tener una evolución más indolente. Este es el caso del SOX11, un factor de transcripción que se encuentra mayoritariamente sobreexpresado en el núcleo de los pacientes con LCM convencional y silente en los que tienen un comportamiento más indolente². Aunque esta determinación tiene que ser validada todavía, quizá en un futuro pueda estar disponible en la práctica clínica habitual para poder discriminar a aquellos pacientes que pueden recibir un tratamiento más demorado y con esquemas menos agresivos.

Aunque es una entidad mayoritariamente incurable, el LCM es un linfoma quimiosensible y radiosensible, pero se caracteriza por una corta duración de la respuesta y refractariedad a los tratamientos de rescate estándar. Los primeros estudios tras el reconocimiento de la entidad evidenciaron una supervivencia de 2-3 años^{3,4} que gracias a los avances terapéuticos y las estrategias intensivas^{5,6} ha ido aumentando hasta encontrar en el estudio de Geisler⁷ una mediana de supervivencia no alcanzada a los 6 años del seguimiento. Pese a la mejora en los resultados, actualmente no existe tratamiento estándar. Las estrategias terapéuticas han evolucionado de forma similar a las realizadas en otras entidades B aunque con peores resultados. No obstante, la supervivencia se ha duplicado en la última década. Han mejorado los tratamientos de primera línea y particularmente la disponibilidad de tratamientos de rescate con

nuevos agentes, cuyo desarrollo es actualmente un área de gran actividad de investigación. La baja incidencia de este linfoma, en España de 0,5 por 100.000 habitantes /año, y la edad media de la población afectada, dificulta la realización de ensayos con un nivel de evidencia óptimo, por lo que para evolucionar a un ritmo razonable se hace imprescindible la colaboración entre centros.

Tratamiento de primera línea

Quimio-inmunoterapia

Pese a que el uso de la incorporación de antraciclinas no ha demostrado superioridad⁸, el esquema CHOP ha sido el utilizado como estándar durante muchos años y aún hoy es el esquema de referencia en pacientes no candidatos a tratamientos intensivos. Con él se consiguen unas tasas de remisiones completas (RC) que oscilan entre 7-50%, de un año de duración⁹. Con la adición de anti-CD20, se incrementan significativamente las RCs y se duplica el tiempo de fracaso terapéutico hasta los 2 años, sin que esta ventaja haya repercutido en ganancia de supervivencia⁴.

Con análogos de las purinas, hay menos estudios y casi todos utilizados en segunda línea. Con fludarabina en monoterapia, la tasa de RC es baja (27%)³ pero su uso en combinación con otros agentes y la incorporación del anti-CD20 consigue aumentar la tasa de respuestas a un 65-90%^{10,11}. El problema de estos esquemas es la importante mielosupresión que inducen, dificultando la cumplimentación del tratamiento, incrementando la morbilidad y, condicionando la reserva medular necesaria para siguientes líneas de tratamiento y la recogida de progenitores si se plantea trasplante autólogo.

Actualmente, la bendamustina, un fármaco híbrido entre las mostazas nitrogenadas y los análogos de las purinas, en combinación con el anti-CD20, ha demostrado poder conseguir una alta tasa de respuestas con un excelente perfil de seguridad¹², de ahí que en el futuro pudiera convertirse en el estándar de los pacientes no candidatos a tratamientos intensivos.

Mientras tanto, hasta que no dispongamos de un tratamiento estándar de primera línea en los pacientes no candidatos a quimioterapias intensivas, es importante la elaboración de nuevos ensayos clínicos y fomentar la participación de los pacientes en los mismos.

Quimioterapias intensivas

Los malos resultados obtenidos con los tratamientos convencionales motivaron la utilización de abordajes agresivos en pacientes jóvenes. Con estas estrategias se han logrado incrementar significativamente las RCs, la SLP y la

supervivencia global. Desafortunadamente, estos esquemas sólo están disponibles para menos de la mitad de los pacientes, ya que la mediana de edad de los pacientes con este tipo de linfomas es de 70 años y algunos de menor edad no están exentos de comorbilidades.

Las primeras estrategias intensivas empleadas utilizaban el trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE) como consolidación, y los primeros datos datan del año 2000. Destaca por su número de pacientes (n = 195) el registro del EBMT¹³, en el que se observaba una SLP y global a 2 años del 33 y 50%, respectivamente. Además se evaluaba su papel según el estado de la enfermedad, concluyendo que el TASPE debía realizarse como consolidación de la primera respuesta y no en fases posteriores.

El grupo alemán exploró de forma aleatorizada el papel del TASPE como tratamiento de consolidación de la respuesta completa y parcial tras CHOP frente a mantenimiento con interferón (IFN), en un ensayo con diseño cruzado, pues los pacientes del brazo IFN podían recibir TASPE si acontecía progresión. Con una mediana de seguimiento corta, la SLP fue 73% para los trasplantados frente al 43% para los no trasplantados, aunque sin impacto en la supervivencia. Sin embargo, los pacientes trasplantados en RC tuvieron un pronóstico especialmente más favorable¹⁴.

No existe todavía estrategia intensiva estándar, aunque se empiezan a esclarecer algunas cuestiones. Mayoritariamente, se ha utilizado TASPE acondicionado con BEAM, como tratamiento de consolidación de la respuesta. Simultáneamente, se han desarrollado esquemas con quimioterapia a dosis altas administradas de forma secuencial¹⁵ o en forma alternante^{6,7}, con y sin infusión de progenitores autólogos. En la [tabla I](#) se resumen los resultados de estas estrategias. Con ellas podemos ofrecer tasas de RCs que oscilan entre 81 y 100% y una SLP a 5 años de 65-85%, significativamente superiores a las obtenidas con la quimioterapia a dosis convencionales.

¿Cuál es la mejor estrategia? Se habían realizado comparaciones históricas entre tratamientos de inducción con HyperCVAD/MTX-Ara C corto *versus* CHOP, seguidos en ambos casos de TASPE, y el primero resultaba superior para SLP y supervivencia global. Uno de los estudios más esclarecedores para conocer cuál podría ser mejor tratamiento de inducción, fue el estudio del Grupo Nórdico⁷. En este estudio, los resultados obtenidos con 4 ciclos de MaxiCHOP (dosis de ciclofosfamida y doxorubicina incrementadas) seguidos de TASPE con BEAM, se compararon con una cohorte consecutiva, en el que se introducían pre-TASPE, dosis altas de citarabina y anti-CD20. Con una mediana de seguimiento de 4 años, la tasa de SLP y la supervivencia global fueron 73 y 81%, sig-

Tabla I

Resumen de los resultados de las estrategias intensivas en primera línea en el linfoma de células del manto					
Referencia	Esquema	N	RC (%)	SLP	Seguimiento (mediana)
Lefrère y cols. Leukemia 2002	CHOP/DHAP-TASPE	28	86	83%	4
Gianni y cols. Blood 2003	Doxo/platino x 2-3 R-CTX-Ara C-TASPE	28	100	89%	3
Khoury y cols. Cancer 2003	HyperCVAD/Mtx-Ara C-TASPE	33	100	43%	4
Romaguera y cols. JCO 2005	R-HyperCVAD/ R-Mtx-Ara C	97	87	64%	3
Geisler y cols. Blood 2008	R-MaxiCHOP/R- Ara C-R-TASPE	160	90	66%	4

RC: remisión completa; SLP: supervivencia libre de progresión; TASPE: trasplante autólogo

nificativamente superiores a las observadas anteriormente, de 37 y 55%. Por tanto, la adición de anti-CD20 y dosis altas de citarabina en el tratamiento de inducción parecían esenciales para optimizar los resultados.

Recientemente, la Red Europea para el LCM ha confirmado mediante un estudio aleatorizado que las dosis altas de citarabina son esenciales en el tratamiento de inducción pretrasplante para optimizar los resultados. Se incrementan significativamente las remisiones completas y su calidad, lo que repercute significativamente en la SLP^{16, 17}.

Una vez dilucidado este punto quedan pendientes las siguientes cuestiones en el tratamiento de los pacientes de edad hasta 65-70 años con LCM: ¿es necesario administrar CHOP? Si se utiliza una estrategia intensiva con dosis altas de citarabina, ¿es necesario también consolidar con TASPE?, ¿cómo influirá el tratamiento elegido en la toxicidad posterior y el desarrollo de segundas neoplasias? Actualmente, varios estudios en marcha están valorando estas opciones.

Otras estrategias de consolidación y mantenimiento

Como mencionamos anteriormente, el principal problema del LCM es la recaída, que hasta hace poco se consideraba inevitable, dada la incapacidad de erradicar la enfermedad mínima residual. Por ello, se están estudiando las estrategias de consolidación y mantenimiento con agentes ya conocidos y con nuevos fármacos, adicionados a los esquemas tradicionales.

La **radioinmunoterapia** ha sido explorada en el LCM como tratamiento de consolidación tras quimioterapia convencional, intensiva o incorporada a los esquemas de acondicionamiento del TASPE. Los radiofármacos son una opción atractiva dada la radiosensibilidad de los linfomas. En Europa está aprobado el ybritumomab-tiuxetan, anti-CD20 murino unido al ytrio90, que se administra de forma ambulatoria sin necesidad de dosimetría.

Tras la quimioterapia con R-CHOP o R-FCM, la administración de ybritumomab incrementa significativamente las RCs, sin embargo, no disponemos de seguimiento a largo plazo de estos estudios que demuestren el impacto en supervivencia^{18, 19}. Su impacto positivo en la supervivencia tras esquemas intensivos, tipo R-HyperCVAD/R-metrotexato-Ara C o, incorporándolo a los esquemas de acondicionamiento en el TASPE está pendiente de publicación. Sin embargo, sí se ha validado la factibilidad del procedimiento y su seguridad^{20, 21}.

Mantenimiento: los datos del papel del mantenimiento con anti-CD20 en el LCM son escasos. Se ha comunicado que puede incrementar la SLP aunque su eficacia es inferior a la observada en el linfoma folicular²². Actualmente, se está estudiando su utilidad tras esquemas intensivos o con los nuevos esquemas de tratamiento de inducción. También están activos los estudios de tratamiento de mantenimiento con los nuevos agentes, principalmente con bortezomib y lenalidomida.

Tratamiento de la recaída

La mayoría de los pacientes con LCM requerirán más de una línea de tratamiento a lo largo de su evolución. Se abre entonces un abanico de alternativas terapéuticas con resultados y toxicidades diferentes. La elección dependerá de las características del paciente y de la disponibilidad de los distintos tratamientos, ya que sólo unos pocos fármacos han conseguido la indicación de la EMEA, por lo que la vía del “uso compasivo” o la opción del ensayo clínico es práctica habitual.

Trasplante autólogo

Su eficacia en situación de recidiva es pobre, como mencionamos previamente, ya que la SLP y la SG alcanzada en estas fases se reduce de forma significativa¹³.

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico es considerado actualmente como la única estrategia potencialmente curativa en el LCM en recidiva. Esta opción ha sido explorada en los pacientes más jóvenes con enfermedad refractaria o en recaída, incluso tras tratamientos intensivos. Es difícil realizar comparaciones entre los estu-

dios, muy heterogéneos en cuanto a características de los pacientes, estado de la enfermedad y procedimientos. En los últimos años, los trasplantes de intensidad reducida (Alo-TIR) se han impuesto por su menor toxicidad temprana. En la **tabla II** se resumen los resultados de algunos estudios publicados²³⁻²⁶. En ellos se comunican SLPs claramente superiores a las que se obtienen con otros tratamientos en situación de recaída. El grupo GELTAMO comunica una SLP y global del 80% en una serie de 21 pacientes, siendo la edad superior a 60 años el único factor adverso para la supervivencia. La mortalidad del Alo-TIR alcanza el 30% a 3 años, sobre todo derivada de la EICH crónica y sus complicaciones.

La inmunoterapia que ofrece el trasplante alogénico es esencial para erradicar la enfermedad mínima residual. De hecho, la SLP obtenida con estrategias de trasplante que realizan depleción T, es inferior y se ha observado el efecto anti-tumoral de las infusiones de linfocitos del donante en pacientes en recaída tras el trasplante.

En resumen, el Alo-TIR es posiblemente la mejor opción de rescate para los pacientes jóvenes con disponibilidad de un donante.

Tabla II

Resultados con trasplante alogénico en pacientes con linfoma de células del manto refractarios o en recaída

Referencia	N	Tipo	Profilaxis EICH	MRT (precoz / 1 año)	SLP	Supervivencia
Khouri, 1999	16	Mieloablatoivo	FK + Mtx	ND /38%	55% a 3 años	55% a 3 años
Vandenbergh, 2003	22	Mieloablatoivo	ND	ND	50% a 2 años	62% a 2 años
Armitage, 2002	212	Mieloablatoivo	ND	ND	<20% a 2 años	40% a 2 años
Robinson, 2006	180	Alo-TIR	CsA±Mtx ± ATG (55) / Anti CD52 (40)	13% / 32%	29% a 4 años	31% a 5 años
Tam, 2009	35	Alo-TIR	FK + Mtx + ATG o Anti CD52 si DNE	0% / 9%	46 % a 6 años	53 % a 6 años
Gayoso, 2009	21	Alo-TIR	CsA - Mtx	10% / 20%	ND	80% a 5 años

EICH: enfermedad injerto contra huésped; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; SLP: supervivencia libre de progresión; ND: no disponible

Estrategias de rescate distintas al trasplante alogénico: nuevas quimioterapias y nuevos fármacos

Tampoco existe tratamiento estándar para el LCM en recaída o refractario. Ya hemos comentado anteriormente que la elección depende de las características del paciente y de la disponibilidad de los tratamientos, algunos sólo disponibles dentro de ensayo clínico o precisando autorización del Ministerio.

Los esquemas con fludarabina se han empleado mucho en esta situación. En combinación con ciclofosfamida y mitoxantrone, induce un 60% de respuestas, 29% completas; con una SLP de 8 meses de mediana²². Son frecuentes las citopenias prolongadas y si la intención es consolidar con TASPE debe considerarse la dificultad de movilización tras este tratamiento.

La **gemcitabina** en asociación con rituximab y con/sin oxaliplatino, también es un esquema a valorar, especialmente en pacientes frágiles, por su buen perfil de toxicidad. Las respuestas oscilan entre 36-85% y SLP entre 8-12 meses^{27,28}.

La **bendamustina** es el fármaco que se perfila como tratamiento de elección en recaídas, dado su buen perfil de toxicidad y eficacia. Desde el primer estudio y asociada con rituximab, se observó una tasa de RCs en los pacientes con LCM del 50%, similares a las obtenidas en las otras entidades de mejor pronóstico. La SLP también fue de 24 meses, significativamente alta y superior a la obtenida previamente²⁹. Actualmente, ha sido aprobada por la EMEA para el tratamiento de la LLC, el MM y las recaídas de linfomas indolentes en los primeros seis meses tras un esquema terapéutico que contenga rituximab. Posiblemente en el futuro podamos ver también su posicionamiento en primera línea en aquellos pacientes no candidatos a estrategias intensivas. De hecho, actualmente tenemos disponibles los resultados preliminares de un estudio fase III que incluyó a 513 pacientes con histologías indolentes (18% LNH manto) y que demostró la no inferioridad de este esquema frente al R-CHOP en el tratamiento de primera línea, además de una significativa menor toxicidad¹².

Inhibidores del mTOR: temsirolimus

Los inhibidores del mTOR son los agentes más conocidos de la vía PI3K/Akt intracelular, muy importante para la regulación de la traslación de las proteínas, entre otras la de la ciclina D1, a través de la activación del ARNm.

El temsirolimus (CCI-779) ha sido aprobado por la EMEA específicamente para el tratamiento del LCM refractario o en recaída. Los primeros estudios fase II, realizados con diferentes dosis obtuvieron unos resultados muy similares con respuestas globales del 40% y una SLP de 6-8 meses³⁰. Este hecho propició el estudio fase III, en el que se observó que los pacientes tratados con

las dosis altas tenían una tasa de respuestas (22%) y SLP (mediana 5 meses) significativamente superiores que las observadas en los otros grupos, con un impacto casi significativo ($p = 0,07$) en la supervivencia global, de 11 meses³¹. En los estudios posteriores combinados con rituximab la tasa de respuestas se eleva hasta un 59% con una mediana en la SG de 29 meses³². Es de destacar que la tolerancia clínica es muy buena, siendo la toxicidad más frecuente la trombopenia, reversible con ajuste de dosis.

Inhibidores de los proteosomas: bortezomib

La racionalidad de la utilización de un inhibidor de proteosomas como el bortezomib en el LCM proviene de su acción sobre varias de las dianas terapéuticas identificadas en esta entidad. La inhibición del proteosoma inhibe la degradación de inhibidores de ciclinas p21 y p27, frenadoras del ciclo celular. Los pacientes con menor detección de proteína p27 tienen un pronóstico significativamente más adverso³³. También se inhibe la degradación de la p53, de especial importancia en los pacientes con entidades blastoides o en fases avanzadas, o la inactivación de la proteína I κ B, favoreciendo la inhibición del NF κ B y, por tanto, la apoptosis.

El bortezomib está aprobado por la FDA para el tratamiento del LCM en recaída. Varios estudios de fase II en pacientes refractarios o en recaída han sustentado la aprobación³⁴⁻³⁷. En pacientes con una media de 2-3 tratamientos previos, la tasa de respuestas oscila entre el 30-50% y, la mediana de SLP es de 6 meses, tiempo que se duplica en los pacientes respondedores. También disponemos ya de resultados en combinación alcanzando unas respuestas globales entre el 50-80% con datos de supervivencia todavía muy preliminares³⁸⁻⁴⁰. Las dosis empleadas y las toxicidades observadas son superponibles a las descritas para el mieloma.

Existen además múltiples ensayos abiertos en pacientes en recaída o refractarios, mayoritariamente en asociación con quimio-inmunoterapia pero también incorporado en el TASPE y asociados con los nuevos agentes como la lenalidomida, inhibidores de deacetilasas, radioinmunoterapia, etc., o como tratamiento de mantenimiento. También, afortunadamente, la investigación se ha dirigido hacia la primera línea. Combinado con el esquema clásico del MD Anderson, R-HyperCVAD/R-MtxAra C no se han detectado aumentos en la toxicidad, estando todavía pendientes de publicar resultados de eficacia⁴¹. También se encuentra actualmente en marcha el estudio aleatorizado LYM-3002 que permitirá conocer el papel del bortezomib asociado al tratamiento de primera línea, sustituyendo a la vincristina del R-CHOP.

Es de destacar que gracias al perfil de toxicidad de este fármaco y su extenso uso en pacientes mayores con mieloma múltiple, es posible diseñar esque-

mas especialmente dirigidos a este tipo de población. De hecho, acaban de ser publicados los resultados del ensayo RiPAD+C (rituximab, adriamicina, dexametasoma, clorambucil) realizado en pacientes entre 65 y 80 años donde se alcanza una tasa de respuestas globales del 79% (51% RC) con sólo un 10% de discontinuación del tratamiento por toxicidad³⁷.

Los “IMids”: talidomida y lenalidomida

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, con acciones pleiotrópicas a través de la modulación de citoquinas. Son tumoricidas, induciendo la activación de genes supresores de tumor, la vía de las caspasas, apoptosis, etc., e incrementan la inmunocompetencia mediante la activación de la citotoxicidad T/NK. Los primeros estudios en el LCM se realizaron con talidomida y en asociación con rituximab⁴². En pacientes previamente multitratados aunque mayoritariamente sin rituximab previo, la respuesta fue del 81%, con 31% RC y una SLP de 20,4 meses. La toxicidad habitual de este fármaco fue aceptable.

Esta eficacia preliminar ha propiciado la investigación con la lenalidomida, con un perfil de toxicidad más favorable. Recientemente, conocemos los resultados de los estudios fase II exploratorios en 217 pacientes con linfomas agresivos, multitratados, 57 de los cuales eran LCM. La tasa de RC/RCi (RCs?) fue del 21% y la SLP de 5,7 meses. Como en los anteriores agentes, la duración de la respuesta era significativamente más larga para los pacientes respondedores. La toxicidad más frecuente fue la hematológica⁴³⁻⁴⁵.

Los datos preliminares indican que los pacientes con más probabilidades de respuesta son aquellos que mantienen un estado de inmunocompetencia y con baja masa tumoral. Estudios *in vitro* evidencian que la lenalidomida incrementa la formación de las sinapsis inmune, facilitando las acciones efectoras de los linfocitos T/NK sobre las células de LCM.

Actualmente, se están realizando dos estudios fase III que estudian el papel de la lenalidomida en el tratamiento del LCM. El estudio MCL-002 Sprint, explora su eficacia en monoterapia en el tratamiento de rescate frente a otras monoterapias más convencionales y el MCL-003 Renew, que estudia su papel en el tratamiento de mantenimiento tras la respuesta obtenida en primera línea.

Otros agentes

Los agentes que se están estudiando en el LCM son múltiples, cabe destacar:

- Los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas, como el flavopiridol. Pese a lo atractivo de su mecanismo de acción en monoterapia mostró resultados pobres, aunque en asociación con fludarabina y rituximab consigue mejores resultados^{46, 47}.

- Los inhibidores de las deacetilasas de histonas. Se perfilan como buenos “partners” para combinar con otros agentes dadas sus múltiples acciones frente a varias de las dianas frecuentemente alteradas en el LCM: inhiben el ciclo celular, inducen la expresión de genes supresores de tumor e inducen apoptosis. Los resultados obtenidos en monoterapia son actualmente contradictorios^{48, 49}.

Futuras directrices

La tendencia es ir hacia un tratamiento adaptado al riesgo y a la biología propia del tumor. Disponemos del índice pronóstico MIPI⁵⁰ para valorar el riesgo de los pacientes tratados con quimio-inmunoterapia estándar y de nuevos marcadores biológicos (SOX-11) capaces de detectar variantes más indolentes de la enfermedad². El índice de replicación Ki67 es claramente una variable muy discriminativa para la supervivencia, pero tiene el inconveniente de la falta de estandarización. Se precisa aunar esfuerzos para dirimir un índice pronóstico discriminativo y reproducible.

Respecto al tratamiento, es llamativo el ámbito de investigación que tiene esta entidad actualmente. Las estrategias actuales y futuras pasan por el estudio de múltiples y nuevas combinaciones (ver www.clinicaltrials.gov) y, la incorporación gradual de los agentes eficaces en LCM refractarios o en recaída a los tratamientos ya establecidas para eventualmente llegar a la primera línea. Se valorará si es mejor la estrategia de utilizar los nuevos agentes juntos o de forma secuencial y en qué pacientes. En definitiva, con una metodología cuidadosa será posible mejorar más, y en poco tiempo, la supervivencia de los pacientes con LCM.

Bibliografía

1. Martin P, Chadburn A, Christos P et al. Outcome of Deferred Initial Therapy in Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27 (8):1209-1213.
2. Fernández V, Salamero O, Espinet B et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010 Feb 15;70(4):1408-18.
3. Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18(4):773-39.
4. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;20;23(9):1984-92.
5. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009.27:511-518.

6. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005 1;23(28):7013-23.
7. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008 Oct 1;112(7):2687-93.
8. Meusers P, Engelhard M, Bartels H et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol* 1989 Sep-Oct;7(5):365-80.
9. Lenz G, Dreyling M, Hiddemann W. Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions *Ann Hematol* 2004;83(2):71-77.
10. Vitolo U, Boccomini C, Ladetto M et al. High clinical and molecular response rate in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma treated at diagnosis with a brief chemo-immunotherapy FND _ rituximab [abstract]. *Blood* 2002;100:1392.
11. Sacchi S, Tucci A, Merli F et al. Phase II study with fludarabine and cyclophosphamide plus rituximab (FC_R) in relapsed follicular lymphoma patients [abstract]. *Blood* 2002;100:2246.
12. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G 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* 2009;114:405 (a).
13. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003;120(5):793-800.
14. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005 Apr 1;105(7):2677-84.
15. Gianni AM, Magni M, Martelli M et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003;102(2):749-55.
16. Hermine O, Hirsh I, Damaj G et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood* 2010;116:Abstract 110.
17. Pott C, Hoster E, Beldjord K et al. R-CHOP/R-DHAP Compared to R-CHOP Induction Followed by High Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation Induces Higher Rates of Molecular Remission In MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network. *Blood* 2010;116:Abstract 965.
18. Smith M, Zhang L, Gordon L et al. Phase II Study of R-CHOP Followed by 90Y-Ibritumomab Tiuxetan in Untreated Mantle Cell Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *ASH*, 2006:7503a.
19. Jurczak W, Giza A, Krochmalczyk D et al. Survival Benefit of Post Induction Consolidation Therapy in MCL (Mantle Cell Lymphoma): a Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Retrospective Multicenter Analysis. *ASH*, 2006:2747a.

20. Arranz R, G^a Noblejas A, Grande C et al. Feasibility and Toxicity of Induction Treatment with Rituximab-HCVAD and Metotrexate/Citarabine, Followed by Consolidation with Y-90 Ibritumomab Tiuxetan in patients with mantle cell lymphoma (Phase II GELTAMO-LCM 04-02 study). *Blood* 2009;114:1703 (a).
21. Kolstad A, Laurell A, Andersen N et al. 90y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)-BEAM/C with Autologous Stem Cell Support as Frontline Therapy for Advanced Mantle Cell Lymphoma. – Preliminary Results From the Third Nordic MCL Phase II Study (MCL3). *ASH*, 2009:932.
22. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-71.
23. Kiss et al. Stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: if, when and how?. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:655-661.
24. Robinson et al. Reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update from the Lymphoid Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2006;37 Suppl 1:236 (a).
25. Tam CS, Bassett R, Ledesma C et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009 Apr 30;113(18):4144-52.
26. Gayoso J, Martino R, Balsalobre P et al (GELTAMO). Long-term results of fludarabine/melphalan as reduced-intensity conditioning regimen in mantle cell lymphoma: age matters. *EBMT* 2009; # 753.
27. Rodríguez J, Gutierrez A, Palacios A et al. Rodríguez et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48(11):2172-78.
28. Hoffmann M, Dreyling M, Böck HP et al. Phase I/II Study for the Effectivity of Rituximab, Gemcitabin and Oxaliplatin in Relapsed Indolent Lymphoma – An Interim Report. *ASH*, 2009: 3700.
29. 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 20;23(15):3383-89.
30. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 Aug 10;23(23):5347-56.
31. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 Aug 10;27(23):3822-29.
32. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2011 Apr;12(4):361-8.
33. Chiarle R, Budel LM, Skolnik J et al. Increased proteasome degradation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 is associated with a decreased overall survival in mantle cell lymphoma. *Blood* 2000 Jan 15;95(2):619-26.
34. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009 Mar;20(3):520-5.
35. O'Connor O, Moskowitz C, Portlock C et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial. *Br J Haematol* 2009 Apr;145(1):34-9.

36. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006 Oct 20;24(30):4867-74.
37. Houot R, Le Gouill S, Ojeda Uribe M et al. Combination of rituximab, bortezomib, doxorubicin, dexamethasone and chlorambucil (RiPAD+C) as first-line therapy for elderly mantle cell lymphoma patients: results of a phase II trial from the GOELAMS. *Ann Oncol* 2011 Oct 19 (Epub ahead of print).
38. Orciolo E, Buda G, Pelosini M et al. Fludarabine, Bortezomib, Myocet and rituximab chemotherapy in relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010 Mar;148(5):810-2.
39. Weigert O, Unterhalt M, Hiddemann W et al. Mantle cell lymphoma: state-of-the-art management and future perspective. *Leuk Lymphoma* 2009 Dec;50(12):1937-50.
40. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011 Apr 12.
41. Romaguera JE, Fayad LE, McLaughlin P et al. Phase I trial of bortezomib in combination with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab, methotrexate and cytarabine for untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010 Oct;151(1):47-53.
42. Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004 Oct 15;104(8):2269-71.
43. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 Oct 20;26(30):4952-7.
44. Witzig et al. Durable Responses After Lenalidomide Oral Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (a-NHL): Results From An International Phase 2 Study (CC-5013-NHL-003). *Blood* 2009;114:1676 (a).
45. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011 Jul;22(7):1622-7.
46. Kouroukis CT, Belch A, Crump M et al. Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. Group *J Clin Oncol* 2003;21 (9):1740-45.
47. Lin TS, Blum KA, Fischer DB et al. Flavopiridol, fludarabine, and rituximab in mantle cell lymphoma and indolent B-cell lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol* 2010 Jan 20;28(3):418-23.
48. Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y et al. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 2010;101(1):196-200.
49. Kirschbaum M, Frankel P, Popplewell L et al. Phase II study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011 Mar 20;29(9):1198-203.
50. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008 Jan 15;111(2):558-65.