

Tratamiento de los linfomas foliculares

Cuadernos de Hematología

*Dr. Carlos Panizo Santos¹
Dra. Susana Inogés Sancho¹
Dr. Ricardo García Muñoz²
Dr. Maurizio Bendandi¹*

*¹Servicio de Hematología
Clínica Universidad de Navarra
Pamplona. Navarra*

*²Servicio de Hematología
Hospital San Pedro
Logroño. La Rioja*

Resumen

- A pesar de que el linfoma folicular sigue considerándose una enfermedad incurable, la mayor parte de pacientes tratados con las nuevas herramientas terapéuticas como los anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia y las vacunas, así como también con agentes quimioterápicos nuevos y más activos, alcanzan la remisión completa con un incremento muy significativo en la supervivencia libre de progresión.
- Una de las primeras dificultades con las que se enfrenta el médico con los pacientes recién diagnosticados consiste en distinguir los enfermos que se pueden beneficiar de una aproximación terapéutica más o menos agresiva de los que tienen enfermedad realmente indolente, entendiéndose como tal la que amenaza muy poco la duración y calidad de vida del enfermo.
- A los pacientes frágiles o de edad avanzada, así como también a los pacientes con enfermedad poco voluminosa y/o con enfermedad avanzada pero muy indolente, situaciones todas en las que no se pueden ofrecer las opciones más tóxicas de tratamiento que tienen como meta conseguir largas supervivencias libres de enfermedad, se les puede proponer una actitud expectante de *watch & wait*.
- Aunque es muy poco frecuente la presentación inicial del linfoma folicular como estadios precoces I o II, muchos de estos pacientes pueden llegar a curarse mediante radioterapia. Es, por tanto, un tratamiento que se debe ofrecer a estos pacientes.
- A los pacientes con alta carga tumoral o sintomáticos y con criterios de iniciar un tratamiento de primera línea se les debiera recomendar algún tipo de régimen de quimioterapia asociado a rituximab. Aunque no existe suficiente evidencia científica para optar por un determinado régimen de quimioterapia, el más empleado es R-CHOP.

- La reciente comunicación de los resultados del estudio comparativo entre R-CHOP y R-bendamustina en el tratamiento de primera línea, con mejor tasa de remisiones completas y mayor supervivencia libre de progresión en los tratados con R-B probablemente instaurará en un futuro cercano el régimen R-bendamustina como el de elección para estos pacientes.
- El tratamiento de mantenimiento durante dos años con rituximab en aquellos pacientes que han recibido una primera línea de tratamiento con inmunquimioterapia (= rituximab asociado a quimioterapia) incrementa significativamente la supervivencia libre de progresión con un bajo nivel de toxicidad, por lo que dicho mantenimiento debería ser el estándar asistencial para pacientes con linfoma folicular y necesidad de tratamiento de primera línea.
- En las recaídas tempranas (<12 meses) se recomienda esquemas que no tengan resistencia cruzada con el tratamiento previo. En este sentido, pueden emplearse tratamientos como R-CHOP o R-bendamustina o cualquiera de los regímenes de segunda línea utilizados en pacientes con DLBCL. El rituximab debería formar parte del tratamiento de inducción si el régimen previo que contenía el anticuerpo consiguió una remisión duradera de más de 6-12 meses.
- En la recaída las dosis altas de quimioterapia con TAPH como consolidación han demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global y es una estrategia que debería ser considerada especialmente en pacientes con una primera remisión de breve duración tras regímenes de inmunquimioterapia. En estos casos de recaída/resistencia, el mantenimiento con rituximab durante hasta 2 años después de haber logrado al menos una respuesta parcial con la re-inducción ha obtenido resultados clínicos muy favorables.

Tratamiento de los linfomas foliculares

Dr. Carlos Panizo Santos, Dra. Susana Inogés Sancho, Dr. Ricardo García Muñoz y
Dr. Maurizio Bendandi

Introducción

El linfoma folicular (LF) fue descrito por primera vez en 1925 como un desorden no tumoral denominado enfermedad de Brill-Symmers; sin embargo, al cabo de 20 años fue reconocido como un tumor típico de adultos y de personas de edad avanzada. Hoy día, el LF se considera un subgrupo de linfomas no Hodgkin (NHLs) indolentes de origen centrofolicular de células B, caracterizado por un patrón de remisiones y recaídas continuas¹. Según la Organización Mundial de la Salud, el LF es el segundo linfoma más comúnmente diagnosticado en los Estados Unidos y Europa Occidental, suponiendo aproximadamente el 20-40% de todos los NHLs y el 70% de linfomas indolentes^{2,3}.

Después de varios decenios de progresos limitados en la investigación clínica del LF, debido en parte a los bajos reclutamientos en los ensayos clínicos, en estos últimos años un creciente número de evidencias ha llevado a considerar la idea de que la supervivencia de los pacientes con LF está aumentando⁴⁻⁷. Es por ello que los dogmas históricos referidos al curso natural de esta enfermedad y a la manera en que intentamos cambiarlos han de ser puestos en entredicho. Ejemplos de estos dogmas son que los pacientes no deberían ser tratados hasta que se encuentren sintomáticos; que el LF es incurable y, como tal, es siempre aceptable tratarlo con intención paliativa; que las terapias agresivas deberían posponerse tanto como sea posible; que la transformación del LF en un linfoma más agresivo que requiere dosis muy altas de tratamiento es una característica natural de la enfermedad independiente de los tratamientos previos, y que la mediana de supervivencia global (OS) de los pacientes con LF es de aproximadamente 8-10 años⁸. Ciertamente, la mejora en la supervivencia parece depender mayoritariamente del cambio progresivo de las aproximaciones iniciales de *watch & wait* o paliativas hacia estrategias nuevas ya sean más intensivas o mejor diseñadas para los pacientes según los factores pronósticos clínicos. En este sentido, existe margen de progreso si la elección entre las opciones terapéuticas se ve dirigida por la aplicación de distintos factores biológicos pronósticos identificados en la última década^{9,10}.

A pesar de todo, el LF se maneja con frecuencia como una enfermedad incurable. Sin embargo, una fracción sustanciosa y creciente de pacientes está logrando largas supervivencias libres de enfermedad (SLE) con aproximaciones terapéuticas agresivas. La aplicación de nuevas herramientas terapéuticas como los anticuerpos monoclonales, especialmente el RTX, la radioinmunoterapia y las vacunas, así como también agentes quimioterápicos nuevos y más

activos, están produciendo remisiones completas en la mayor parte de pacientes tratados, con un incremento muy significativo en las supervivencias libres de progresión (SLP) y SLE en los ensayos clínicos aleatorizados.

Qué pacientes debo tratar y cuándo

Con los pacientes recién diagnosticados, el primer reto consiste en distinguir aquellos que se puedan beneficiar de una aproximación terapéutica agresiva, que en ciertos casos incluso pudiera incluir el trasplante de progenitores autólogo, de los que tienen enfermedad realmente indolente, entendiéndose como tal la que amenaza muy poco la duración y calidad de vida del enfermo. Basándose en estudios que no han conseguido demostrar mejorías en la supervivencia específica en la enfermedad o en la OS en pacientes con LF tratados inmediatamente después del diagnóstico frente a aquellos a los que se retrasa el tratamiento hasta la aparición de síntomas o la presencia de disfunción orgánica, hoy en día se acepta una actitud de vigilancia (*watch & wait*) en pacientes asintomáticos con carga baja de enfermedad. Habitualmente, estos pacientes cumplen con los criterios del grupo GELF (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*)¹¹⁻¹⁴ que son los siguientes: ningún sitio de enfermedad >7 cm y no más de tres sitios de enfermedad entre 3-7 cm, ausencia de enfermedad extranodal sintomática ni presencia de síntomas B, ausencia de esplenomegalia y ninguna citopenia que indique afectación extensa de la médula ósea. Los pacientes que no requieren tratamiento inmediato deberían ser evaluados periódicamente para determinar si en algún momento está indicado iniciar el tratamiento. Además, una progresión constante de la enfermedad durante 6 meses se considera también una indicación para iniciar tratamiento¹⁵. Con todo, es importante destacar que el inicio precoz del tratamiento puede dar como resultado tasas más altas de remisión completa (RC) y se ha relacionado con una reducción en la incidencia de transformación histológica del linfoma al ser comparado con una aproximación expectante^{11,16}.

En la actualidad, cada vez está más aceptado que la erradicación tumoral debería ser en principio la meta inicial de tratamiento para aquellos pacientes adecuados con edades inferiores a 70 años. Por encima de esta edad, las comorbilidades pueden ser más problemáticas para la vida que el propio linfoma subyacente, y los efectos secundarios derivados del tratamiento pueden tener en algunos casos efectos adversos inaceptables sobre la calidad de vida. Por esta razón, a los pacientes frágiles o de edad avanzada, así como también a los pacientes con enfermedad poco voluminosa y/o con enferme-

dad avanzada pero muy indolente, situaciones todas en las que no se pueden ofrecer las opciones más tóxicas de tratamiento que tienen como meta conseguir largas SLE, todavía está vigente el proponer una actitud de *watch & wait*^{11,18}. En estos casos también resulta aceptable proponer RTX en monoterapia¹⁹, o RTX y quimioterapia de breve duración²⁰, RT en dosis bajas²¹, o un abanico amplio de monoquimioterapias como clorambucil¹¹.

Hay que señalar que la introducción del RTX como tratamiento para el LF ha cambiado el panorama del tratamiento de pacientes recién diagnosticados, incluso en los pacientes considerados de bajo riesgo. Recientemente se han comunicado los resultados preliminares de un ensayo clínico que compara abstención terapéutica frente a tratamiento de inducción con RTX frente a tratamiento de inducción y mantenimiento con RTX. La SLP es mayor en el grupo de pacientes que reciben RTX en la inducción y el mantenimiento, aunque sin diferencias en la OS. No obstante, el periodo de seguimiento es todavía demasiado corto para poder asentar cualquier conclusión²².

Tratamiento de primera línea

Metas generales

En el momento del diagnóstico, el paciente con LF puede tener afectación a nivel de ganglios linfáticos, bazo, sangre periférica y anillo de Waldeyer. Más raramente presentan enfermedad en áreas extranodales. A pesar de que la mayoría de pacientes muestran enfermedad generalizada en el diagnóstico, con presencia de linfadenopatías periféricas y centrales (abdominales y torácicas) y esplenomegalia, los pacientes se encuentran habitualmente asintomáticos²³. De hecho, menos del 20% de los pacientes presentan síntomas B y también menos del 20% muestran una lactato deshidrogenasa (LDH) sérica aumentada. A pesar de todas estas características comunes, una peculiaridad del LF que no ha cambiado es su variabilidad clínica extrema, y que muy probablemente refleja la fisiopatología compleja y todavía no completamente conocida de la enfermedad^{8,9}. Por otro lado, y a diferencia de otros tumores, una RC continua de más de 10 años no se considera aceptable para definir la curación en LF. Esto es un problema a la hora de diseñar los ensayos clínicos: tanto los pacientes recién diagnosticados como los pacientes con LF indolentes supervivientes a largo plazo se encuentran técnicamente imposibilitados de ser considerados curables por el hecho de que, paradójicamente, no existe para ellos ninguna definición adecuada de curación. Una propuesta para una definición de curación en el LF ha sido una remisión que continúa indefi-

nidamente, con el paciente eventualmente muriendo de otra enfermedad²⁴. Sin duda, la mayoría de pacientes que cumplen con tales criterios podrían ser considerados curados; sin embargo, ningún estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes en remisión y que fallecen por otras causas ha confirmado la ausencia de enfermedad por criterios patológicos. Parece claro también que muchas de las terapias actuales pueden estar manteniendo la enfermedad con una carga tumoral subclínica en vez de erradicarla. ¿Influye la presencia de niveles subclínicos de tumor la duración o la calidad de vida? Esta respuesta todavía resulta desconocida.

Estadios localizados

Aunque menos del 10% de los pacientes con LF se presentan en el diagnóstico de la enfermedad en estadios I/II, entre el 30-40% de estos pacientes pueden llegar a curarse mediante radioterapia del campo afectado (RT)²⁵⁻²⁷. Es por ello que la RT ha sido considerada el tratamiento de elección para los estadios limitados del LF y los resultados en tasas de OS a 10 años del 60-80%, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 19 años²⁸. Una revisión reciente de los trabajos publicados sobre RT para LF en estadios iniciales concluye que la RT, independientemente de la técnica de RT utilizada, e incluso con los tratamientos de campo reducido como la terapia de ganglio afecto, consiguió el control local de la enfermedad en el 95%, con SLE y OS del 37-94% y 40-93% a los 5-15 años, respectivamente²⁹. Las dosis de la irradiación recomendadas varían entre 25-30 Gy para la enfermedad subclínica y 36-40 Gy para zonas afectadas. En un estudio muy amplio de más de 6.000 pacientes con estadios I o II de LF diagnosticados entre 1973 y 2004, el 34% de los cuales fueron inicialmente tratados con RT³⁰, se demuestra que los que recibieron RT inicial tuvieron tasas más altas de supervivencia específica relacionada con la enfermedad a los 5 (90% vs. 81%), 10 (79% vs. 66%), 15 (68% vs. 57%), y 20 años (63% vs. 51%)³¹.

Sin embargo, resulta sorprendente que, a pesar de las publicaciones que demuestran la utilidad de la RT, al revisar los tratamientos administrados en Estados Unidos a los pacientes en estadios iniciales de LF la mayor parte de ellos no reciben RT²⁷. Una explicación puede ser que si la morbilidad esperable de la RT es significativa por el área de asiento de la enfermedad o si el paciente elige no recibir RT, el *watch & wait* se ha propuesto como una alternativa razonable, especialmente para pacientes en estadio II¹⁸. Hay publicaciones que muestran medianas de OS de 19 años para pacientes selecciona-

dos y no tratados, con un 63% de los pacientes no habiendo requerido tratamiento con una mediana de seguimiento de 7 años²¹. Por otra parte, no hay evidencias comparativas publicadas de que la quimioterapia adyuvante o los regímenes de quimioterapia solos puedan mejorar estos resultados, aunque resulta posible que la adición de RTX a la quimioterapia pueda lograr esta meta en el futuro. Por lo que respecta a los tratamientos combinados, los escasos estudios llevados a cabo hasta ahora han logrado tasas de control de la enfermedad y supervivencias mayores que las obtenidas por la RT como tratamiento único^{32,33}. Sin embargo, estos estudios se diseñaron con una única rama y, por tanto, adolecen de cualquier intento comparativo riguroso.

Estadios avanzados

Tratamiento de inducción

Generalmente, a los pacientes con alta carga tumoral o sintomáticos se les recomienda iniciar algún tipo de régimen de quimioterapia. En este sentido, aunque disponemos de un importante número de regímenes de quimioterapia con probada eficacia, y aunque algunos dan como resultado mejorías en la SLP y en la supervivencia libre de acontecimiento, ninguno es superior en relación a la OS. Resulta importante señalar que la adición de RTX a estos regímenes quimioterápicos ha conseguido mejorar de forma estadísticamente significativa los resultados en forma de incremento de las tasas de RC, duración de respuesta, SLP y tiempo hasta que es necesario un nuevo tratamiento³⁴⁻³⁷. Además, la mayor parte de estos estudios mostraron un incremento significativo en la OS en los pacientes que recibieron inmunoquimioterapia. Así pues, cuando está indicado iniciar un tratamiento sistémico en un paciente con LF, la inmunoterapia o la inmunoquimioterapia con RTX ha de considerarse la mejor opción terapéutica. No obstante, todavía no se ha conseguido establecer qué régimen de poli-quimioterapia es el más adecuado: CVP, CHOP o combinaciones con fludarabina o bendamustina y debiera ser prescrito junto con RTX³⁸. En Estados Unidos, el régimen R-CHOP es el más frecuentemente administrado de inicio en pacientes con LF y se ha convertido en la primera elección mundial entre los regímenes basados en antraciclinas³⁹⁻⁴². La variante que excluye la doxorubicina (R-CVP) tiende a reservarse para pacientes frágiles o mayores que requieren tratamiento, aunque no existe ningún ensayo clínico comparativo que haya probado la superioridad de R-CHOP sobre R-CVP⁴³.

El régimen CHOP se ha comparado favorablemente con la combinación de mitoxantrona, clorambucil y prednisona, con diferencias significativas en términos de la tasa global de respuesta (91% vs. 82%) y además no compromete la subsiguiente posibilidad de acceder a la realización de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos (tasa de éxito en la recolección de células progenitoras: 93% vs. 44%)^{44,45}. Además de los regímenes previamente comentados, también han demostrado una alta eficacia en el LF aquellos que contienen fludarabina, mitoxantrona y dexametasona^{5,46,47}. El estudio prospectivo comparativo entre fludarabina, mitoxantrona, y prednisona y CHOP demostró una tasa significativamente más alta de respuestas en el grupo de pacientes que recibieron la combinación con fludarabina (tasa de remisiones completas: 68% vs. 42%), aunque la subsiguiente adición de RTX a los pacientes en ambos brazos eliminó tales diferencias, resultando además similares las tasas de supervivencia en ambos brazos del estudio⁴⁶. En parte debido a la preocupación por el daño medular que puede condicionar un futuro trasplante, pero también por el riesgo aumentado de sufrir eventos infecciosos, los regímenes basados en fludarabina están siendo poco utilizados y con mucha cautela en la primera línea de tratamiento^{17,48,49,50}. Sin embargo, dada su alta eficacia han de ser considerados como una opción en situación de enfermedad recurrente, y en el contexto de regímenes de acondicionamiento para programas de trasplante no ablativo.

Más recientemente, la combinación de bendamustina (un nuevo agente que combina las características de los alquilantes y las propiedades de los análogos de las purinas) con RTX ha demostrado una gran eficacia en lograr la remisión en LF, con un perfil de toxicidad muy bajo. En un ensayo clínico de fase II de pacientes con linfoma indolente (que incluía un tercio de los pacientes con LF) la tasa de RC fue del 60% y se observó una mediana de SLP de 24 meses, mientras que no se alcanzó la mediana de OS⁵¹. Por otro lado, los resultados preliminares del ensayo clínico aleatorizado fase III de tratamiento en primera línea para linfomas indolentes que compara RTX y bendamustina *versus* R-CHOP han demostrado una mayor eficacia y menor toxicidad en el brazo de RTX y bendamustina. Las tasas de respuestas globales fueron similares en ambos grupos (93% vs. 92%), pero la tasa de RC fue significativamente mayor en el grupo de RTX y bendamustina (40% vs. 30%), así como la SLP (mediana 55 meses vs. 35 meses)⁵². La confirmación de estos resultados convertirá la combinación de RTX y bendamustina en la inmunoterapia estándar como tratamiento de primera línea en pacientes de LF que requieran tratamiento³⁸.

Tratamiento de mantenimiento

Como ya se ha señalado, la tasa de respuestas conseguidas con inmunoterapia en el LF es muy alta, pero en la mayoría de los casos la enfermedad persiste y con raras excepciones acontece una recaída más o menos tardía. Para intentar evitarla o posponerla el mayor tiempo posible se han desarrollado distintas estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar la PFS y la OS incluyendo tratamientos de mantenimiento con interferón o RTX, consolidación con quimioterapia a dosis altas con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y radioinmunoterapia. El tratamiento de mantenimiento difiere de la consolidación en que ésta se encamina a eliminar tanta enfermedad mínima residual como sea posible. La meta de tratamiento de mantenimiento consiste en permitir el control de la enfermedad durante un largo espacio de tiempo, aunque no se consiga eliminar todas las células tumorales en la fase de inducción. La terapia ideal de mantenimiento no sólo debería ser efectiva frente al tumor sino que también debe evitar la toxicidad y el hacer peligrar la calidad de vida.

Interferón

El interferón fue el primer agente de inmunoterapia que se utilizó ampliamente en el tratamiento de los linfomas. Fue empleado tanto junto con quimioterapia como también formando parte de estrategias de mantenimiento. El último metaanálisis publicado evaluando la eficacia y la toxicidad de pacientes con LF tratados con interferón alfa demuestra que la adición de interferón como terapia de mantenimiento mejora la SLP, sin embargo, el beneficio en la OS resulta menos evidente⁵³. A pesar de su eficacia, el impacto neto del interferón ha sido considerado modesto y su asociación con toxicidades significativas que pueden tener un impacto importante sobre la calidad de vida de paciente han hecho caer al interferón en desuso en la mayoría de los centros.

Rituximab

En la última década, el tratamiento de mantenimiento con RTX ha sido evaluado en diversos ensayos clínicos para intentar mejorar la duración de las respuestas. El primer estudio que evaluó el papel de la terapia de mantenimiento con RTX fue realizado sobre pacientes con LF y leucemia linfocítica crónica tratados de inicio con cuatro dosis semanales de RTX⁵⁴. Los pacientes que respondieron fueron tratados con cuatro dosis adicionales semanales cada seis meses durante un total de dos años. La mediana de tiempo hasta la progresión conseguida por los pacientes con LF fue de 52,1 meses, significativa-

mente mayor que los 30,6 meses logrados para los pacientes con leucemia linfocítica crónica⁵⁵.

El tratamiento de mantenimiento con RTX también ha sido evaluado en otros dos ensayos clínicos aleatorizados, el primero de ellos del grupo SAAK⁵⁶. Este estudio fue realizado sobre pacientes tratados con RTX tanto de nuevo diagnóstico como en recaída de LF. Los pacientes fueron aleatorizados en este ensayo a recibir tratamiento de mantenimiento con RTX o abstención terapéutica. Después de una mediana de seguimiento de 35 meses, la SLE fue mayor en el grupo de tratamiento de mantenimiento con RTX. El segundo ensayo clínico fue el estudio ECOG1496⁵⁷. Los pacientes con LF avanzado que habían conseguido RC, RP o enfermedad estable después de recibir quimioterapia con el esquema CVP fueron aleatorizados entre tratamiento de mantenimiento con RTX o abstención terapéutica. Es importante señalar que el tratamiento de inducción no incluyó RTX. Después de 3 años de seguimiento, la SLP fue significativamente mejor en el brazo de mantenimiento con RTX y se observó también una tendencia hacia una mayor OS.

El estudio PRIMA fue el primer ensayo clínico diseñado para evaluar el beneficio del tratamiento de mantenimiento con RTX en pacientes con LF tratados previamente en primera línea mediante inmunquimioterapia⁵⁸. El estudio se llevó a cabo en pacientes con LF con enfermedad avanzada y criterios para iniciar tratamiento. Los pacientes recibieron como inmunquimioterapia de primera línea uno de los siguientes tratamientos: R-CHOP, R-CVP o R-FMC (RTX, fludarabina, mitoxantrona, ciclofosfamida) con ocho dosis de RTX. Los pacientes que lograron RC o RP con la inducción de primera línea fueron aleatorizados entre recibir el tratamiento de la fase de mantenimiento con RTX 375 mg/m² cada 8 semanas durante 24 meses (12 inyecciones) o ser controlados sin tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, se observó una mejora significativa de la PFS en el brazo de mantenimiento con RTX (PFS: 75%) comparado con el 58% en el brazo de observación, no obstante, no se observaron diferencias significativas en la OS. Los beneficios del mantenimiento con RTX se apreciaron en todos los subgrupos principales. Al finalizar la fase de mantenimiento del estudio el 71% de los pacientes del grupo de mantenimiento con RTX se encontraba en RC o RC no confirmada, frente al 52% en el grupo de observación. La seguridad del mantenimiento fue consistente con el perfil de seguridad conocido del RTX: los acontecimientos adversos más comunes fueron las infecciones en el 22% del grupo de observación y 37% en el de mantenimiento.

Para concluir, todos estos datos sugieren que la inmunoterapia con RTX seguida por 2 años de mantenimiento con RTX debería ser el estándar asistencial para pacientes con LF y necesidad de tratamiento de primera línea y constituye una nueva plataforma para desarrollar estrategias más eficientes^{58,59}. Conviene señalar que, analizando los datos de los distintos estudios de mantenimiento con RTX por medio del metaanálisis, el gran beneficio estadísticamente significativo en la SLP de aquellos que reciben mantenimiento con RTX todavía no se ha traducido a un beneficio de la OS estadísticamente significativo, al menos después del primer tratamiento de inducción en pacientes con LF⁶⁰. Esto puede ser debido a la necesidad de que se requiera de un seguimiento más largo para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de pacientes en su primera remisión cuya supervivencia estimada está en varios decenios, a distinción de los pocos años en pacientes recaídos y que alcanzan su segunda o tercera remisión.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

En los últimos años, cuatro grandes estudios europeos aleatorizados han evaluado el TAPH como forma de consolidar la primera RC en el LF avanzado⁶¹⁻⁶⁴. Los resultados de un metaanálisis que analiza conjuntamente los datos de 941 pacientes de los cuatro ensayos clínicos no han mostrado la existencia de impacto sobre la OS cuando se comparó con la quimioterapia convencional sin trasplante, pero la SLE fue mejor en los pacientes trasplantados con diferencias estadísticamente significativas frente al tratamiento convencional⁶⁵. Por otra parte, la incidencia acumulada de neoplasias secundarias fue mayor en los brazos de TAPH en tres de los ensayos clínicos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el metaanálisis. La baja tasa de leucemias mieloblásticas agudas/síndromes mielodisplásicos secundarios (4%) y de tumores sólidos (5%) después del TAPH que se observaron en el metaanálisis puede ser reflejo bien de los regímenes de acondicionamiento, que en dos de los cuatro estudios no incluyeron irradiación corporal total, o bien de un seguimiento todavía corto⁶⁵.

En estos ensayos incluidos en el metaanálisis, la SLE a 4 y 7 años y la OS varió desde el 38 al 61% y del 76 al 84% respectivamente, y fueron similares en cada brazo formara parte o no el RTX en el tratamiento⁶¹⁻⁶⁴. Estos resultados son similares a la SLP a 3 años del 68-75% observada en los estudios ECOG1496 y PRIMA que evalúan el mantenimiento con RTX^{57,58}. Debido al riesgo de leucemia mieloblástica aguda/SMD y de tumores sólidos secundarios al TAPH y el perfil de la toxicidad relativamente escasa del RTX, muchos

consideran el RTX de mantenimiento como una opción preferible de tratamiento para pacientes en su primera remisión dada su eficacia comparable. Sin embargo, el RTX de mantenimiento y el TAPH no han sido comparados directamente de forma aleatorizada para confirmar su equivalencia. Podemos concluir que el TAPH es un arma potente de tratamiento para pacientes con LF, pero a la vista de que no parece perder eficacia en el ámbito de la primera recaída de la enfermedad frente al tratamiento primario, se puede reservar para estrategias de rescate.

Radioinmunoterapia

La radioinmunoterapia como tratamiento único ha sido utilizada como primera línea terapéutica en un número limitado de pacientes con LF y todavía debería ser considerado una aproximación experimental. El estudio más grande publicado ha sido realizado con ^{131}I -tositumomab que se administró a 76 pacientes con LF no tratados previamente. La tasa de respuesta global y completa fue del 95 y 75%, respectivamente, y a 5 años, la OS y la SLP fueron del 89 y 59%, respectivamente⁶⁶. Tanto el ^{90}Yi -ibritumomab tiuxetan como el ^{131}I -tositumomab se han administrado como forma de consolidar la respuesta obtenida después de un tratamiento de inducción con quimioterapia convencional. Los resultados de esos trabajos muestran tasas muy altas de respuesta, conversiones de remisión parcial a RC y buenos mantenimientos de respuesta⁶⁷⁻⁷¹. El estudio más importante en este ámbito fue un ensayo clínico de fase III comparando ^{90}Yi -ibritumomab tiuxetan *versus* observación en pacientes que habían logrado una RC o remisión parcial después de una quimioterapia de inducción⁷². Es de reseñar que la mayoría de los pacientes no recibieron RTX junto con la quimioterapia de inducción. Con una mediana de seguimiento de 3,5 años, tanto los pacientes en RC o remisión parcial que recibieron radioinmunoterapia tuvieron medianas de SLP significativamente más prolongadas, con mejorías de alrededor de 24 meses. Hay un estudio aleatorizado en curso (ZAR2007) intentando determinar si una dosis única de radioinmunoterapia puede reemplazar con eficacia y seguridad al tratamiento de mantenimiento estándar durante dos años con RTX después de tratamiento de primera línea con R-CHOP.

Tratamiento de rescate

Como ya se ha comentado previamente, el LF tiende a recaer a pesar de los tratamientos de primera línea convencionales. Sin embargo, estos linfomas retienen su quimiosensibilidad durante un periodo prolongado antes de vol-

Tratamiento de los linfomas foliculares

Dr. Carlos Panizo Santos, Dra. Susana Inogés Sancho, Dr. Ricardo García Muñoz y
Dr. Maurizio Bendandi

verse resistentes o transformarse en linfomas de alto grado. Los pacientes que recaen con una carga tumoral baja pueden permanecer asintomáticos durante un espacio de tiempo prolongado; por ello se les puede ofrecer una estrategia de *watch & wait* mientras se encuentren asintomáticos. Este acercamiento, sin embargo, no debiera ser válido en el caso de que la progresión acontezca después de una recaída temprana, dado que esto es indicativo de una mayor agresividad biológica de la enfermedad. La elección de tratamiento depende de varios parámetros: la edad, los factores pronósticos, la extensión de la enfermedad, los tratamientos previos, con atención especial dada a las dosis acumulativas de fármacos y la reserva medular, y, finalmente, si el paciente es candidato a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En este último caso conviene evitar siempre que sea posible los fármacos que reducen la movilización de los progenitores hematopoyéticos. En caso de constatar una evolución hacia un linfoma agresivo, la recomendación sería tratar a estos pacientes de la misma manera que se haría con un linfoma B difuso de células grandes.

Tratamiento de la recaída

Cuando se evidencia una recaída en un paciente con LF conviene evaluar la extensión de la enfermedad con un estudio de TAC y una biopsia medular con aspirado. Se recomienda también la biopsia de un ganglio linfático afectado para excluir la posibilidad de transformación a un linfoma agresivo^{73, 74}. La selección del tratamiento de rescate depende de la eficacia conseguida con los regímenes previos. En las recaídas tempranas (<12 meses) se recomienda esquemas que no tengan resistencia cruzada con el tratamiento previo. En este sentido, tratamientos como R-CHOP o bendamustina con o sin RTX pueden ser opciones razonables^{73, 74}. Las guías de práctica clínica NCCN en oncología recomiendan tratamiento con una línea alternativa de quimioinmunoterapia, radioinmunoterapia o cualquiera de los regímenes de segunda línea utilizados en pacientes con DLBCL⁷³. El RTX debería formar parte del tratamiento de inducción si el régimen previo que contenía el anticuerpo consiguió una remisión duradera de más de 6-12 meses. En estos casos de recaída/resistencia de LF el mantenimiento con RTX durante hasta 2 años después de haber logrado al menos una respuesta parcial con la inducción ha obtenido resultados clínicos muy favorables (mejoría significativa de SLP y de supervivencia libre de evento) tanto en pacientes con o sin RTX durante la inducción^{75, 76}. De hecho, el metaanálisis publicado que analiza diversos estudios de mantenimiento con

RTX *versus* observación en estos pacientes en recaída demuestra mejoría significativa en la OS⁷⁵.

En los últimos años, uno de los agentes citotóxicos que más interés ha suscitado en el tratamiento de los LNHs es bortezomib. Se trata de un inhibidor de la vía de ubiquitinización del proteosoma que ha sido estudiado como agente antilinfocitario al demostrar actividad frente a muchas histologías de LNHs, incluyendo LF⁷⁷⁻⁷⁹. Su uso ya ha sido aprobado para tratamiento de mieloma múltiple y linfoma de células del manto⁵⁶. Varias publicaciones han demostrado la actividad de bortezomib en el ámbito de la recaída/refractoriedad del LF tanto en monoterapia como asociado con RTX o en combinación con RTX y bendamustina. De Vos y cols. combinaron RTX a la dosis estándar con bortezomib, administrado bien en una infusión semanal de 1,6 mg/m² o bien a la dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 3 semanas⁸¹. Los dos esquemas se asociaron con una actividad comparable alcanzando una tasa de respuesta global del 49% y de CR/CRu del 14%. Sin embargo, el esquema semanal se asoció con una reducción significativa de los efectos secundarios, particularmente menor neurotoxicidad. Basándose en estos prometedores resultados, en el estudio LYM 3001 evaluó comparativamente la asociación entre bortezomib y RTX frente a RTX en monoterapia en LF en recaída. En este estudio aleatorizado fase III los pacientes fueron aleatorizados a recibir cinco ciclos de 35 días consistentes en infusiones intravenosas de RTX 375 mg/m² los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1, y en el día 1 de los ciclos 2-5, solo o con bortezomib a dosis de 1,6 mg/m², administrado por vía intravenosa los días 1, 8, 15 y 22 de todos los ciclos. Después de una mediana de seguimiento de 33,9 meses, la mediana de SLP fue de 11,0 meses en el grupo del RTX y de 12,8 meses en el grupo de bortezomib y RTX (*hazard ratio* 0,82; 95% IC: 0,68-0,99; p = 0,039); estas diferencias no fueron tan grandes como se esperaba⁸². Dos grupos diferentes han publicado resultados alentadores con combinaciones de RTX con bortezomib y bendamustina en pacientes con LF⁸³⁻⁸⁵. En la fase I del estudio VERTICAL se observó un buen perfil de seguridad al administrar la dosis de bendamustina de 90 mg/m² junto con bortezomib a dosis de 1,6 mg/m² semanal en 5 ciclos cada 5 semanas⁵⁹. De 49 pacientes evaluables en la fase II del mismo estudio, la tasa de respuesta fue del 84%, con 47% de RC⁸⁴. Friedberg y cols. emplearon en su estudio una dosis similar de bendamustina, pero con 1,3 mg/m² de bortezomib los días 1, 4, 8 y 11 durante 6 ciclos mensuales⁸⁵. La tasa de respuesta fue del 84% con 52% de RCs. Si la combinación de los tres fármacos es superior a bendamustina y RTX, está por ser demostrado.

Tratamiento de los linfomas foliculares

Dr. Carlos Panizo Santos, Dra. Susana Inogés Sancho, Dr. Ricardo García Muñoz y
Dr. Maurizio Bendandi

Por lo que respecta al tratamiento de mantenimiento en la recaída, conviene señalar que el RTX puede originar mecanismos de resistencias, y además puede producir efectos secundarios como la leucoencefalopatía progresiva multifocal derivados de la inmunosupresión que es consecuencia de su uso prolongado. Por tanto, sigue siendo necesario buscar otros tratamientos de mantenimiento seguros y eficaces. En este sentido, la inmunoterapia activa con vacunas se presenta como una alternativa muy atractiva. La inmunoterapia activa pretende aprovechar la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y destruir células tumorales de forma selectiva sin dañar a las células normales. El LF es un tumor muy apropiado para este tipo de tratamiento porque tiene un antígeno específico de tumor que es la inmunoglobulina monoclonal presente en la membrana de todas las células tumorales. Si se consigue aislarlo y transformarlo en un inmunógeno potente, el idiotipo puede ser empleado para inducir una respuesta inmune específica que sea capaz de eliminar las células tumorales. Los primeros trabajos publicados demostraron que era posible inmunizar a los pacientes contra un antígeno derivado de su propio tumor y que se conseguía obtener remisiones moleculares duraderas inducidas por la vacuna idiotípica^{86, 87}.

Posteriormente se demostró que la vacunación idiotípica es capaz de cambiar la historia natural del LF por cuanto aquellos pacientes con LF en primera recaída que conseguían una respuesta inmune específica al idiotipo incrementaban de forma estadísticamente significativa su SLE^{88, 89}. Existen tres ensayos clínicos que han explorado la eficacia de la vacunación en LF; en los dos que empleaban tecnología recombinante los resultados han sido negativos, probablemente debido a fallos del diseño de estos estudios. El que empleaba tecnología de hibridomas demostró la eficacia de la vacuna anti-idiotipo cuando se compara con placebo dado que consiguió aumentar la SLE en el grupo de pacientes tratados^{89, 90-92}. Nuevos acercamientos terapéuticos que mejoren la formulación de la vacuna para conseguir una mejor activación del sistema inmunitario o su administración prolongada podrían ser interesantes de cara a implementar los resultados de este procedimiento. Otras aproximaciones interesantes de inmunoterapia para LF basadas en terapia celular con linfocitos T activados y células NK expandidos asociado a la administración de anticuerpos monoclonales se encuentran en investigación en ensayos clínicos.

Las dosis altas de quimioterapia con TAPH han demostrado prolongar la SLP y OS y es una estrategia que debería ser considerada especialmente en pacientes con una primera remisión de breve duración tras regímenes de

inmunoquimioterapia^{73, 74, 93-96}. Los pacientes que son tratados con TAPH en segunda remisión (pero no más tarde) consiguen beneficios en SLE y SLP. Concretamente en el ámbito del LF en recaída existe un estudio aleatorizado que sugiere una mejor SLP en el grupo de trasplante; sin embargo, no existe ningún estudio aleatorizado que compare el TAPH con el mantenimiento con RTX^{93, 94}. Por otra parte, en la práctica habitual la preocupación sobre el riesgo de desarrollo de mielodisplasia secundaria o leucemia mieloblástica aguda ha retrasado en gran manera el uso del TAPH en el LF recaído⁹⁷. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos disminuye el riesgo de recurrencia de LF y ofrece una potencial curación a una proporción de pacientes^{96, 98-100}. Existen evidencias claras sobre el efecto injerto contra linfoma en base a estudios de infusión de linfocitos del donante, siendo éste un tratamiento efectivo para la recaída tras un injerto alogénico. Sin embargo, la nada despreciable mortalidad relacionada con el procedimiento, y la morbilidad de la enfermedad injerto contra huésped sigue retrayendo a muchos el proponer esta opción a los enfermos, aunque exista un donante histocompatible familiar. Al haberse disminuido la mortalidad relacionada del alotrasplante con los acondicionamientos de intensidad reducida, esta estrategia está siendo considerada actualmente en pacientes jóvenes en tercera o posterior remisión si tienen disponible un donante HLA-idéntico (familiar o no)^{101, 102}.

La radioinmunoterapia representa una aproximación terapéutica eficaz especialmente en pacientes mayores con comorbilidades y no candidatos a quimioterapia^{74, 103}. En otras situaciones debería ser aplicado preferentemente como consolidación¹⁰³. Ya se ha señalado previamente la disponibilidad de dos radiofármacos eficaces: ⁹⁰Yi y ¹³¹I, ambos conjugados con anticuerpos anti-CD20. Ambos han sido evaluados en la recurrencia del LF. El estudio más amplio realizado con el fármaco disponible en Europa es un fase III aleatorizado que incluyó 143 pacientes con linfoma indolente recaído o refractario, folicular o transformado; en él se comparaba la administración de una dosis de ⁹⁰Yi-ibritumomab tiuxetan frente a RTX (375 mg/m² semanal por 4 semanas)¹⁰⁴. Al analizar los distintos subgrupos se observó que los pacientes con histología de LF presentaban una tasa global de respuestas significativamente mayor (86% vs. 55%) y un aumento significativo del tiempo hasta que requerían un nuevo tratamiento por progresión. Además, los pacientes tratados con ⁹⁰Yi-ibritumomab tiuxetan tenían tendencia a presentar remisiones más prolongadas (14,2 meses vs. 12,1 meses) y conseguían con mayor frecuencia remisiones superiores a los 6 meses de duración (64% vs. 47%). En un análisis retrospectivo realizado sobre 211 pacientes tratados en distintos ensayos clínicos

se compararon pacientes que han recibido el ^{90}Yi -ibritumomab tiuxetan después de una primera línea de tratamiento frente a los que lo reciben después de dos o más líneas ¹⁰⁵. Cuando el tratamiento es precoz se observan, con diferencias significativas, mejores tasas de respuesta global (86% vs. 72%), de RCs (49% vs. 28%) y de mediana de tiempo hasta que la enfermedad progresa (12,6 meses vs. 7,9 meses).

Otras estrategias. Nuevos fármacos

Existe una amplia variedad de prometedores agentes en desarrollo potencialmente disponibles para el tratamiento del LF. Alguno de ellos comentado previamente como el inhibidor del proteosoma, bortezomib es ya una realidad incorporada al arsenal terapéutico de esta enfermedad. Otros, como los agentes inmunomoduladores, los nuevos anticuerpos anti-CD20 ofatumumab o GA101, los inhibidores de mTOR everolimus y temsirolimus, y los inhibidores de deacetilasas de histonas como vorinostat, se encuentran en fase de ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en esta patología ¹⁰⁶.

El agente inmunomodulador, lenalidomida, fue evaluado como monoterapia en NHL indolente recaído o refractario, consiguiendo una tasa global de respuesta del 27% en pacientes con LF. La mediana de duración de respuesta fue superior a 16,5 meses. Estos resultados han asegurado la realización de nuevos ensayos clínicos, incluso algunos en primera línea, formando parte del tratamiento de mantenimiento junto con RTX.

Se está evaluando un gran número de anticuerpos monoclonales frente a distintos LNHS de línea B incluyendo LF. Los nuevos anticuerpos se unen a epítopes del CD20 distintos que el RTX, o a otros marcadores de superficie distintos del CD20. Estos agentes pueden ofrecer ventajas terapéuticas como una mayor potencia del efecto de citotoxicidad dependiente de anticuerpos o del efecto de lisis mediado por complemento y pueden superar la resistencia del RTX o conseguir efectos sinérgicos o aditivos cuando se combinan con otros agentes terapéuticos. Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a un epítipo distinto de la molécula del CD20. En LF refractario o recaído se ha observado una tasa global de respuesta del 42%, con una mediana de duración de respuesta de 29,9 meses. Sin embargo, en otro estudio distinto de ofatumumab en pacientes refractarios a RTX, se observó una tasa de respuesta de sólo 11%. En pacientes previamente no tratados, ofatumumab fue combinado con CHOP, obteniendo remisiones completas en el 69% y una tasa de respuesta global de 100%, con un perfil de toxicidad favorable.

La vía de señalización de PI3K/Akt/mTOR está activada en muchos LNHS y por ello es una diana terapéutica atractiva. Everolimus y temsirolimus son inhibidores de mTOR de primera generación aprobados por la FDA para el tratamiento de hipernefroma. Everolimus como agente único consiguió una tasa de respuesta del 50% en 16 pacientes con LF. Temsirolimus también ha mostrado una actividad prometedora en pacientes con LF en recaída, con una tasa de respuesta global de 35%.

El inhibidor de deacetilasas de histonas, vorinostat, ha sido evaluado en pacientes con linfoma indolente en recaída. En los 17 pacientes tratados con LF se observó una tasa de respuesta global del 47%, con una mediana de PFS de 15,6 meses.

Bibliografía

1. van Besien K, Schouten H. Follicular lymphoma: a historical overview. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:232-43.
2. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1240-51.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107:265-76.
4. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8447-52.
5. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2006;24:1582-89.
6. Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli L et al. Introduction of rituximab in front-line and salvage therapies has improved outcome of advanced-stage follicular lymphoma patients. *Cancer* 2007;109:2077-82.
7. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23:5019-26.
8. Czuczman MS. Controversies in follicular lymphoma: "who, what, when, where, and why?" (not necessarily in that order!). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;1:303-10.
9. Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007;109:4617-26.
10. Davies AJ. Clinical and molecular prognostic factors in follicular lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2006;8:359-67.
11. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, Marcus RE, Jelliffe A, Vaughan G, Hudson, Linch DC 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 Aug 16;362(9383):516-22.
12. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984 Dec 6;311(23):1471-5.
13. Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, Gabarre J, Pignon B, Tertian G, Bouabdallah R, Rossi JF, Doyen C, Coiffier B. Doxorubicin-containing regimen with

Tratamiento de los linfomas foliculares

Dr. Carlos Panizo Santos, Dra. Susana Inogés Sancho, Dr. Ricardo García Muñoz y
Dr. Maurizio Bendandi

- 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 Jul;16(7):2332-8.
14. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, Straetmans N, Tilly H, Tabah I, Solal-Céligny P. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997 Mar;15(3):1110-7.
 15. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:288-34.
 16. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988;25(2)(suppl 2):11-16.
 17. Bendandi M. Aiming at a curative strategy for follicular lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2008 Sep-Oct;58(5):305-17.
 18. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: longterm follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1454-59.
 19. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non- Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005;23:1103-08.
 20. Hainsworth JD, Litchy S, Morrissey LH et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1500-06.
 21. Haas RL, Poortmans P, de Jong D et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-80.
 22. Ardeshtna K, Smith P, Qian W et al. An intergroup randomised 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* 2010;116. Abstract 6.
 23. Harris NH, Swerdlow SH, Jaffe ES, Ott G, Nathwani BN, de Jong D, Yoshino T, Spagnolo D. (2008). *Follicular lymphoma* In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. IARC Press. Lyon, France, 229-32.
 24. Lunning M, Armitage JO. The curability of follicular lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2007; 37:31-5.
 25. Tezcan H, Vose JM, Bast M et al. Limited stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: the Nebraska Lymphoma Study Group experience. *Leuk Lymphoma* 1999;34:273-85.
 26. Wilder RB, Jones D, Tucker SL et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219-27.
 27. Friedberg J, Huang J, Dillon H et al. Initial therapeutic strategy in follicular lymphoma: An analysis from the National Lympho Care Study. *J Clin Oncol* 2006;24:428s.
 28. Guadagnolo BA, Li S, Neuberger D et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928-34.
 29. Heinzlmann F, Ottinger H, Engelhard M, Soekler M, Bamberg M, Weinmann M. Advanced-stage III/IV follicular lymphoma: treatment strategies for individual patients. *Strahlenther Onkol*. 2010 May;186(5):247-54.
 30. Dave SS, 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;351:2159-69.

31. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F et al. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2010;116:3843-51.
32. 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;21:2115-22.
33. Ha CS, Cabanillas F, Lee MS et al. A prospective randomized study to compare the molecular response rates between central lymphatic irradiation and intensive alternating triple chemotherapy in the treatment of stage I-III follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:188-93.
34. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M 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(12):3725-32.
35. Herold M, Haas A, Srock S 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 May 20;25(15):1986-92.
36. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase II study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579-86.
37. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112(13):4824-31.
38. López-Guillermo A, Caballero D, Canales M, Provencio M, Rueda A, Salar A. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011 Dec;52 Suppl 3:1-14.
39. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national Lympho-Care study. *J Clin Oncol* 2009;27:1202-08.
40. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-16.
41. Rigacci L, Federico M, Martelli M et al. The role of anthracyclines in combination chemotherapy for the treatment of follicular lymphoma: retrospective study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 cases. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1911-17.
42. Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: the Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol* 2006;17:920-27.
43. Nabhan C. It is follicular...so, why CHOP? *J Clin Oncol* 2007;25:915-16.
44. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer* 2006;107:1014-22.
45. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E et al. Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas—results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2007;18:136-42.

Tratamiento de los linfomas foliculares

*Dr. Carlos Panizo Santos, Dra. Susana Inogés Sancho, Dr. Ricardo García Muñoz y
Dr. Maurizio Bendandi*

46. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2654-61.
47. Ruiz de Gaona E, Feliu J, Iglesias R et al. Combined fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone and rituximab (R-FMD) is active and safe for newly diagnosed or relapsed patients with follicular lymphoma *Haematologica/The Hematology Journal* 2005;90 (suppl 2): 441.
48. McLaughlin P. Management options for follicular lymphoma: observe; R-CHOP; B-R; others? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 Jun;11 Suppl 1:S91-5.
49. Gill S, Carney D, Ritchie D et al. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21:331-4.
50. Anderson VR, Perry CM. Fludarabine: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 2007;67:1633-55.
51. 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):3383-9.
52. 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. *Blood* 2009;114:168a(abstr 405).
53. Baldo P, Rupolo M, Compagnoni A et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD004629.
54. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, Scullin DC Jr, Corso SW, Yardley DA, Morrissey L, Greco FA. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 Oct 15;20(20):4261-7.
55. Hainsworth JD, Litchy S, Morrissey L, Yardley DA, Greco FA. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. (NHL): long-term follow-up of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Blood* 2003;102 (suppl 1):411a (abst 1496).
56. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004 Jun 15;103(12):4416-23.
57. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1607-14.
58. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
59. Michallet AS, Coiffier B, Salles G. Maintenance therapy in follicular lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2011 Sep;23(5):449-54.
60. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011 Dec 7;103(23):1799-806.
61. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E 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(9):2667-74.
62. Deconinck 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 multi-center study by GOELAMS. *Blood* 2005;105(10):3817-23.
63. Sebban C, Mounier N, Brousse 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 Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;108(8):2540-44.
64. Ladetto M, de Marco F, Benedetti F et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/ILL 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):4004-13.
65. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a system-atic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;104(1):18-28.
66. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al. ¹³¹I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-9.
67. Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: A phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol* 2008;9:352-8.
68. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7088-94.
69. Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L et al. Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine ¹³¹I-tositumomab for untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5696-704.
70. Press OW, Unger JM, Brazier RM et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine ¹³¹I-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: Five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006;24:4143-49.
71. Link BK, Martin P, Kaminski MS et al. Cyclophosphamide, vincristine, and prednisone followed by tositumomab and iodine-131-tositumomab in patients with untreated low-grade follicular lymphoma: Eight-year follow-up of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3035-41.
72. 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.
73. NCCN Guidelines. Version 2.2011 Non Hodgkin's Lymphoma. MS-13.
74. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 (S6):59-63.
- 75.- Vidal L, Gafter-Gvilli A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma; systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:248-255.
76. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome on relapsed/resistant follicular non Hodgkin's lymphoma: both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-01.
77. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:676-84.

Tratamiento de los linfomas foliculares

Dr. Carlos Panizo Santos, Dra. Susana Inogés Sancho, Dr. Ricardo García Muñoz y
Dr. Maurizio Bendandi

78. Goy A, Younes A, McLaughlin P et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:667-75.
79. Di Bella N, Taetle R, Kolibaba K et al. Results of a phase 2 study of bortezomib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *Blood* 2010 Jan 21;115(3):475-80.
80. 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;24:4867-74.
81. 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;27:5023-30.
82. Coiffier B, Osmanov EA, Hong X et al; LYM-3001 study investigators. Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011 Aug;12(8):773-84.
83. Matous J, Letzer J, Rosen P et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients (pts) with relapsed (rel) or refractory (ref) follicular lymphoma (FL): dose-finding results of the VERTICAL study. *J Clin Oncol* 2009;27(Part I):446s (abstract 8550).
84. Fowler N, Kahl BS, Lee P et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol* 2011 Sep 1;29(25):3389-95.
85. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell lymphoma. *Blood* 2011;117:2807-12.
86. Longo DL. Idiotype vaccination in follicular lymphoma: knocking on the doorway to cure. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1263-65.
87. Bendandi M, Gocke CD, Kobrin CB et al. Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma. *Nat Med* 1999;5:1171-77.
88. Inoges S, López-Díaz de Cerio A et al. Prolonged idiotypic vaccination against follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009 Jan;50(1):47-53.
89. Inogés S, Rodríguez-Calvillo M, Zabalegui N et al; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea study group; Programa para el Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas study group. Clinical benefit associated with idiotypic vaccination in patients with follicular lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006 Sep 20;98(18):1292-301.
90. Neelapu SS, Gaus BL, Nikcevich DA et al. Fase III randomized trial of patient specific vaccination for previously untreated patients with follicular lymphoma in first complete remission: protocol summary and interim report. *Clin lymphoma* 2005;6:61-64.
91. Hurvitz SA, Timmerman JM. Recombinant, tumor-derived idiotype vaccination for indolent B-cell non-Hodgkin's lymphomas: a focus on Favld. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:841-52.
92. Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL et al. Vaccination with patient-specific tumor-derived antigen in first remission improves disease-free survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2011 Jul 10;29(20):2787-94.
93. 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;21:3918-27.
94. Seban C, Brice P, Delarue R et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-20.
95. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR et al. High dose therapy with autologous hematopoietic transplant for follicular low-grade non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:445-50.

96. van Besien K, Loberiza RJ, Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-29.
97. Friedberg J, Neuberg D, Stone R et al. Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3128-35.
98. van Besien KW, Mehra RC, Giralt SA et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998;92:11832-36.
99. Forrest D, Thompson K, Nevill T et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation for progressive follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:973-8.
100. Toze C, Barnett M, Connors J et al. Long term disease survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2004;127:311-21.
101. Khouri I, Saiba R, Giralt S et al. Nonablative allogenic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxic, acute graft-versus host disease and treatment related mortality. *Blood* 2001;98:3595-99.
102. Khouri IS, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine cyclophosphamide and rituximab. *Blood* 2008;111:5530-6.
103. Dreyling M, Trumper L, von Schilling C et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma –role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 2007;86:81-87.
104. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 May 15;20(10):2453-63.
105. Press OW. Evidence mounts for the efficacy of radioimmunotherapy for B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2008 Nov 10;26(32):5147-50.
106. Cheson BD. New agents in follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011 Jun;24(2):305-12.