



Protocolo

LINFOMA FOLICULAR

Hospital Donostia

29

LINFOMA FOLICULAR

Revisión 2006

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Utilidad de la pet en el estudio de los linfomas foliculares	5
3. Factores pronósticos	6
4. Tratamiento de primera línea	7
4.1. Estadios iniciales	7
4.2. Estadios avanzados	7
4.2.1. Indicación de tratamiento	7
4.2.2. Pautas de tratamiento a utilizar	8
4.2.3. Tratamiento de mantenimiento	13
5. Tratamiento de segunda línea	15
6. Resultados del TPH autólogo	18
6.1. ATPH en 1ª RC	18
6.2. ATPH como tratamiento de segunda línea	19
6.3. Utilidad de la purga	21
7. Trasplante alogénico	22
8. Comentarios y conclusiones	25

1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los linfomas foliculares es uno de los aspectos más controvertidos de las neoplasias hematológicas. La elevada supervivencia de los pacientes con medianas superiores a los 9 años hace muy difícil la valoración de las nuevas terapéuticas.

La aparición de los anticuerpos monoclonales y de los inmunoconjugados con radioisótopos que se añaden a la quimioterapia convencional y a los tratamientos de intensificación obliga a un nuevo esfuerzo de reubicación de las terapéuticas existentes.

En la presente actualización he seleccionado 6 revisiones y 41 trabajos publicados en los últimos 6 años con el fin de actualizar el protocolo de tratamiento de este grupo de pacientes que en nuestro hospital constituyen un colectivo de unos 30-35 pacientes anuales.

El material bibliográfico ha sido obtenido tras una búsqueda en Medline de los últimos 6 años y en archivo bibliográfico personal. La mayoría de los trabajos analizados incluyen además otros linfomas de bajo grado y fundamentalmente el linfoma difuso de linfocitos pequeños.

2. UTILIDAD DE LA PET EN EL ESTUDIO DE LOS LINFOMAS FOLICULARES

Actualmente está plenamente demostrada la utilidad de la PET en el estudio de la enfermedad de Hodgkin y en los linfomas difusos de células grandes B. Su utilidad es menor en los linfomas foliculares y no está clara su indicación en los demás linfomas indolentes.

Burton y Linch han revisado recientemente este tema¹. En su revisión recogen trabajos en los que se señala una sensibilidad del 87% con una especificidad del 100%, detectándose más lesiones que con el TAC en los linfomas foliculares. Dichos trabajos dejan claro el hecho de que carece de utilidad en el resto de los linfomas indolentes.

El rendimiento de la PET es mayor en ganglios periféricos o torácicos que en ganglios abdominales y pélvicos.

Recomiendan la realización de PET en los casos de estadios I o II, en los cuales puede tener implicaciones terapéuticas. No la recomiendan en el resto de los linfomas indolentes ni tampoco en la valoración de respuesta al tratamiento en los linfomas foliculares por la elevada tasa de falsos negativos.

En una amplia revisión francesa sobre el valor de la PET en el cáncer², se comenta el hecho de que la fijación del isótopo está íntimamente ligada al índice de proliferación celular. Por este motivo la tasa de positividad es mayor en linfomas de alto grado que los linfomas de bajo grado. No obstante esta disminución de captación no parece afectar a los linfomas foliculares y sí a las otras variantes de linfomas de bajo grado.

Recientemente se ha publicado un trabajo con resultados más favorables hacia la utilidad de la PET en los linfomas foliculares³. En este estudio la PET demostró una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% en el estadiaje de los linfomas foliculares. Los resultados fueron claramente peores en el linfoma marginal y en el linfoma de linfocitos pequeños.

Un dato interesante de este trabajo fue el hecho de que el “SUV” (Standard Uptake Value) fue significativamente más alto en los casos de linfoma transformado. También en este trabajo la PET fue útil para valorar la respuesta y detectar recaídas.

Un meta-análisis reciente sobre la utilidad de la PET en linfomas que incluye 854 pacientes y 3658 lesiones, mostró una sensibilidad global del 90,9% con una tasa de falsos positivos del 10,3%⁴. En este estudio no se analizan por separado diferentes tipos de linfomas.

Como señalé en la revisión de la enfermedad de Hodgkin⁵, en pocos trabajos se correlaciona la positividad de la PET con la comprobación histológica de la afectación, lo cual dificulta la interpretación de los resultados.

3. FACTORES PRONÓSTICOS

Con el fin de identificar factores pronósticos en los linfomas foliculares, Solal Celigny⁶ recogió las características en el momento del diagnóstico de 4167 pacientes entre los años 1985 y 1992. Tras una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 7,5 años y de un análisis univariable y multivariable, seleccionó 5 factores pronósticos negativos en cuanto a la supervivencia, que fueron: edad mayor de 60 años, estadio de Ann Arbor III y IV, tasa de hemoglobina menor de 12 g/dL, más de 4 áreas ganglionares afectas y tasa elevada de LDH.

Con dichos factores construyó un índice que fue más discriminativo que el IPI, y que por aplicarse a los linfomas foliculares lo denominó FLIPI. La tabla recoge los tres grupos de pacientes.

Grupo	Nº de factores	% de pacientes	SG a 5 años	SG a 10 años
Bajo riesgo	0-1	36%	90%	70%
Riesgo intermedio	2	37%	77%	50%
Alto Riesgo	3 o más	27%	52%	35%

Cuadro I

En el mismo trabajo anterior⁶ y con el fin de confirmar los resultados, aplicaron el índice a un grupo de 917 pacientes de otras series siendo los resultados similares.

Ante el hecho de que muchos pacientes afectos de linfomas foliculares son tratados de forma intensiva al producirse la primera recaída o progresión, Montoto del Hospital Clínico de Barcelona valoró la utilidad del FLIPI en este grupo de pacientes⁷.

Para ello aplicó el FLIPI a un grupo de 103 pacientes que tras una respuesta inicial (RC en 50 y RP en 53), habían recaído o progresado. La supervivencia del grupo a los 5 años de la recaída-progresión fue del 55%. La distribución del FLIPI en el momento de la recaída o progresión fue: 39% de buen pronóstico, 24% de pronóstico intermedio y 37% de mal pronóstico. La supervivencia a los 5 años de estos tres grupos fue del 85%, 79% y 28% respectivamente ($p < 0,0001$). En el análisis multivariable las variables más importantes fueron la masa tumoral, los síntomas B y el FLIPI.

4. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

4.1. ESTADIOS INICIALES

En los escasos pacientes en estadios I o II la radioterapia consigue una supervivencia a los 5 y 10 años del 79% y 62% respectivamente con una SLE del 56% y 41%. El tratamiento Standard es la radioterapia de campos afectos. En los casos de FLIPI alto o masa tumoral debe de comenzarse con quimioterapia y realizar posteriormente radioterapia.⁸

Otra reciente revisión sobre el tema recomienda también la radioterapia como el tratamiento de elección en estos pacientes.⁹

4.2. ESTADIOS AVANZADOS

4.2.1. Indicaciones de tratamiento

Ante la ausencia de un tratamiento curativo de los pacientes que están en esta situación, algunos autores son partidarios de diferir el tratamiento inicial en grupos seleccionados de pacientes.

En este sentido un grupo inglés publicó en 2003 un trabajo muy interesante en el que se comparó la administración inmediata de Clorambucil con la abstención terapéutica hasta la existencia de datos de progresión en pacientes asintomáticos con linfomas de bajo grado en estadios avanzados.¹⁰

Los pacientes incluidos en este estudio se encontraban afectos de linfomas foliculares en estadio III o IV que en el momento del diagnóstico no presentaban ninguna de las siguientes características: prurito, síntomas B, signos de progresión generalizada en los tres meses anteriores, afectación orgánica de riesgo vital, infiltración de médula ósea que produzca citopenias (tasa de Hb < 10 gr/dL, leucopenia menor de 3.000/mm, plaquetas menores de 100.000/mm), lesiones óseas localizadas (por el riesgo de fracturas patológicas), infiltración renal y afectación macroscópica hepática. La presencia de masa tumoral no se consideró cuando se presentaba de forma aislada, como criterio excluyente.

Con los criterios anteriores incluyeron 309 pacientes de 44 centros ingleses; 158 recibieron inmediatamente Clorambucil (0,2 mg /Kg /24h) y 151 fueron vigilados sin tratamiento. Cuando los pacientes de este grupo progresaron recibieron diferentes tratamientos según el criterio del médico.

Tras una mediana de seguimiento de 16 años, no hubo diferencias ni en la supervivencia global (mediana de 5,9 años para el grupo de Clorambucil y de 6,7 años para el grupo de observación) ni en la supervivencia de causa específica (9 y 9,1 años respectivamente). En la supervivencia de causa específica se consideraron eventos la muerte por el linfoma o su tratamiento.

En un análisis multivariable, la edad menor de 60 años, la VSG inferior a 20 y el estadio III fueron factores pronósticos positivos.

En el grupo de observación, a los 10 años de seguimiento 19 pacientes (12,5%) estaban vivos sin haber recibido tratamiento. La probabilidad de no necesitar tratamiento a los 10 años fue del 19% (40% en los mayores de 70 años y 16% en los menores de 70 años)

En el grupo de observación, el 73% de los pacientes recibió quimioterapia a una mediana de tiempo de 2,6 años y 26 pacientes de este grupo (17%) fallecieron por otras causas sin haber recibido quimioterapia. También ocurrió que los pacientes de este grupo tardaron más en necesitar un segundo tratamiento que los pacientes que inicialmente recibieron Clorambucil.

Globalmente ocurrieron 36 neoplasias secundarias, entre ellas 3 leucemias agudas, sin existir diferencias entre ambos grupos.

Un hecho a destacar es el de que a pesar del larguísimo seguimiento de esta serie de pacientes, sólo en 3 casos se produjo una pérdida de seguimiento.

La Guía de la Sociedad Italiana de Hematología recomienda la abstención terapéutica de entrada en pacientes seleccionados en estadio III y IV, si bien los criterios de selección son mucho más restrictivos que en el trabajo anterior, pues excluye de la abstención terapéutica a un grupo de pacientes que por una serie de criterios considera de alta masa tumoral.⁸ Lo mismo ocurre con el grupo GELA, que además utiliza unos criterios diferentes para definir "alta masa tumoral".⁹

4.2.2. Tratamientos de quimioterapia

El pasado año se publicó un interesante trabajo del Grupo Alemán de Linfomas de Bajo Grado¹¹ en el que 428 pacientes afectos de linfomas foliculares de bajo grado en estadio III y IV se distribuyeron al azar entre CHOP (205 pacientes) y CHOP-Rituximab (223 pacientes).

Se trataba de pacientes en estadio III y IV con síntomas B o con enfermedad tumoral (afectación mediastínica mayor de 7,5 cm o masas tumorales mayores de 5 cm o afectación de la hematopoyesis con Hb menor de 10 g/dL, neutrófilos <1.500/mm, plaquetas <100.000/mm o enfermedad progresiva). En el 20% el IPI era superior a 3.

La mediana de edad era de 56 años.

El R-CHOP prolongó el tiempo hasta el fallo terapéutico disminuyendo en un 60% el riesgo del mismo. La tasa global de respuestas fue del 96% con R-CHOP frente a 90% con CHOP ($p = 0,01$). La tasa de RC fue del 20% frente al 17%.

Tras una mediana de seguimiento de 18 meses, la supervivencia fue significativamente mejor en el grupo del R-CHOP ($p = 0,016$), con 6 fallecimientos en el grupo del R-CHOP frente a 13 en el grupo del CHOP en los primeros tres años. Tanto la duración de la respuesta como el tiempo hasta el fallo terapéutico fueron mayores en el grupo del R-CHOP. Esta mejoría afectó a todos los grupos del IPI.

El principal efecto adverso fue la mielosupresión. La neutropenia severa fue más frecuente en el grupo del R-CHOP (63% frente a 53%, $p = 0,01$). La tasa de infecciones severas fue similar en ambos grupos (5% frente al 7%).

En el año 2004 Zinzani comparó la eficacia de la Fludarabina y Mitoxantrone (FM) con el CHOP en linfomas foliculares. (12) Añadió además Rituximab cuando con los esquemas anteriores no conseguía una RC bcl-2 negativa.

Se incluyeron 72 pacientes en la rama FM y 68 en la rama del CHOP con medianas de edad de 52 y 54 años respectivamente. Se trataba de pacientes en estadio II-IV. Un 18% en el grupo de FM y un 23% del grupo del CHOP tenía una tasa de LDH elevada (en el trabajo en el que se publicó el FLIPI (6) este porcentaje era del 21,6%).

Tras la quimioterapia FM se obtuvo un 68% de RC frente a un 42% con CHOP ($p = 0,003$). La tasa de RC bcl-2(-) fue del 39% con FM y del 13% con CHOP ($p = 0,001$). Al añadir Rituximab la tasa final de RC bcl-2 (-) fue del 71% con R-FM y del 51% con R-CHOP ($p = 0,01$).

Con una mediana de seguimiento de 19 meses no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). No refieren mortalidad por infecciones y la tasa de neutropenia fue similar en ambos grupos.

Otro trabajo interesante fue el publicado por Hainsworth (13) que valoró la utilidad del Rituximab en pacientes de edad avanzada afectados de linfomas indolentes. En su trabajo incluye 62 pacientes con una mediana de edad de 65 años, 38 afectados de linfomas foliculares y 24 de linfomas de linfocitos pequeños. En cuanto a las características pronósticas de los pacientes, el 35% tenían un IPI alto o intermedio/alto (20% en el trabajo del FLIPI (6)). El 65% tenían un IPI bajo o intermedio/bajo (80% en el trabajo del FLIPI (6)). Está claro por tanto que se trataba de pacientes de claro mal pronóstico.

A dicho grupo de pacientes administraron Rituximab 375 mg/m² cada 7 días, 4 dosis. Los pacientes en los que se produjo una respuesta objetiva o una enfermedad estable recibieron el mismo esquema cada 6 meses, un máximo de 4 ciclos.

El 97% de los pacientes completaron los primeros 4 ciclos y el 58% (36 pacientes) completaron los 4 ciclos de mantenimiento. Con los 4 primeros ciclos consiguieron un 7% de RC, 40% de RP y 45% de enfermedad estable. La mejor respuesta obtenida tras uno o más ciclos de mantenimiento fue del 37% de RC, 37% de RP, 18% de enfermedad estable y 8% de progresión. La tasa de respuestas fue similar en los linfomas foliculares que en los linfomas de linfocitos pequeños. La tasa de respuestas fue peor en los estadios IV, si bien no se vio afectada por el IPI.

La mediana actuarial de SLP fue de 34 meses tras un seguimiento medio de 30 meses. La SLP al año y a los 2 años fue del 69% y 64% respectivamente.

En cuanto a la toxicidad 2 pacientes presentaron toxicidad grado 3-4 con la primera dosis: uno presentó tiritona y dolor torácico y fue excluido del estudio y el otro pudo continuar con el tratamiento.

En 2005 se publicaron los resultados comparativos de CVP con R-CVP en linfomas foliculares (15). Todos los pacientes presentaban linfomas foliculares en estadio III y IV. El 47% tenían un FLIPI elevado (frente al 27% en el trabajo del FLIPI). El IPI era alto/intermedio o alto en el 24% (frente al 20% en el trabajo del FLIPI) y la LDH estaba elevada en el 26% (21% en el trabajo del FLIPI).

De 322 pacientes, 162 recibieron 8 ciclos de R-CVP y 159 CVP. La tasa global de respuestas y de RC fueron del 81% y 41% con R-CVP y del 57% y 10% con CVP ($p < 0,0001$). Tras una mediana de seguimiento de 30 meses, los pacientes tratados con R-CVP tuvieron una mediana de tiempo hasta la progresión de 32 meses frente a 15 meses con CVP ($p < 0,0001$).

La mediana de tiempo hasta el fallo terapéutico fue de 27 meses con R-CVP frente a 7 meses con CVP ($p < 0,0001$). No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia que fue del 85% para el grupo de CVP frente al 89% para el R-CVP ($p = 0,2$). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la toxicidad.

El trabajo que presenta el mayor seguimiento de los pacientes tratados con CHOP y Rituximab fue publicado por Czuczman¹⁷ en 2004. En el mismo se recogen los resultados del tratamiento de 38 pacientes con linfomas de bajo grado, 29 sin tratamiento previo y el resto con menos de 4 tratamientos.

De los 38 pacientes, 8 eran del grupo A de la Internacional Working Formulation (IWF), 16 del grupo B, 13 del grupo C y 1 del grupo D. La mediana de edad era de 49 años y en cuanto a los factores pronósticos, 9 (24%) tenían un FLIPI alto (27% en el trabajo del FLIPI). El 27% tenían un IPI alto o intermedio/alto (20% en el trabajo del FLIPI).

Los pacientes recibieron 6 ciclos de CHOP, 2 infusiones de Rituximab antes del 1º ciclo, una infusión antes del 3º y 5º ciclos y 2 infusiones tras el 6º ciclo. La tasa global de respuestas fue del 100%, 87% de RC o RCu. La mediana de tiempo hasta el fallo terapéutico fue de 82,5 meses y la mediana de duración de la respuesta de 83,5 meses.

De 8 pacientes que eran bcl-2 (+), 7 se negativizaron y 3 de los mismos mantienen la respuesta. 16 pacientes permanecen en remisión 6-9 años tras el tratamiento. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 83,5 meses en los pacientes con un FLIPI favorable frente a 30 meses en los que tenían 3 factores del FLIPI.

He recogido también otro trabajo de Hainsworth del 2005 que publica los resultados del tratamiento con Rituximab y CHOP o CVP de forma secuencial en pacientes de edad más avanzada¹⁸. Se incluyen 86 pacientes de 57 de mediana de edad con linfomas foliculares estadios II-IV. No se excluyen los pacientes tratados exclusivamente con radioterapia. El 20% tenían 3 o más factores pronósticos negativos del IPI, cifra idéntica al trabajo del FLIPI.

Los pacientes recibieron 4 dosis semanales de Rituximab y a continuación 3 ciclos de CHOP o CVP. Administraron CVP en lugar de CHOP a los pacientes con problemas cardíacos o "debilidad generalizada". Tras la quimioterapia recibieron 2 dosis más de Rituximab.

La tasa de remisiones completas fue del 55%. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la SLP a los 3 y 4 años fue del 71% y 62% respectivamente. La supervivencia a los 3 años fue del 95%. No refieren mortalidad tóxica, si bien un 53% de los pacientes presentaron leucopenia grado 3 o 4 y el 7% presentaron neutropenia y fiebre.

En el año 2005 se publicó una serie de 65 pacientes que recibieron como primer tratamiento Tositumomab (Bexxar (R))¹⁴. Era un colectivo de 65 pacientes en estadio III o IV sin infiltración de médula ósea o con infiltración menor del 25%, sin neutropenia ni trombopenia y con al menos una lesión de un diámetro superior a 2 cm. La mediana de edad era de 49 años, el 44% tenían 2 o 3 factores negativos del IPI (el 64% en el trabajo del FLIPI) y el 56% tenían 1 factor del IPI (36% en el trabajo del FLIPI).

El 95% de los pacientes tuvieron algún tipo de respuesta y el 75% entraron en RC. En el 80% de los pacientes que entraron en RC se negativizó el reordenamiento bcl-2 mediante PCR. Tras una mediana de seguimiento de 5,1 años, la SLP fue del 59%. La tasa anual de recaídas fue disminuyendo progresivamente: 25% el primer año, 13% el segundo, 12% el tercer-

ro y 4,4% a partir del tercer año. De los 57 pacientes que entraron en RC, 40 permanecen en dicha situación.

La mediana de duración de la neutropenia y de la trombopenia (ambas de grado 3-4), fue de 22 días. En un 13% de los pacientes se produjo hipotiroidismo. La presencia de infiltración de médula o de masas tumorales fueron factores pronósticos negativos.

Otro trabajo interesante fue el publicado por O.W.Press en 2003 en el que 90 pacientes con linfomas foliculares en estadio II con masa tumoral o estadio III o IV recibieron CHOP y a continuación Tositumomab¹⁶. La mediana de edad era de 50 años y el 7% tenían un IPI alto o intermedio/alto (20% en el trabajo del FLIPI). No descartaron pacientes con infiltración de médula ósea.

Con CHOP y Tositumomab obtuvieron un 57% de RC y un 12% de RCu. Con CHOP solo la tasa de RC fue del 27%. Tras una mediana de seguimiento de 2,3 años, la SLP fue del 81% a los 2 años y la supervivencia fue del 97%.

La tasa de neutropenia y trombopenia grado 4 fueron del 5% y 2% respectivamente tras el Tositumomab. Durante el seguimiento tuvieron un caso de síndrome mielodisplásico y un cáncer de mama. Un 7% de los pacientes tuvieron niveles elevados de TSH sin clínica de hipotiroidismo.

Con el fin de analizar y comparar los resultados obtenidos en las series de pacientes comentados he comparado por un lado los factores pronósticos de los mismos entre sí y con el trabajo de Solal-Cèligny⁶ (cuadro 1) y por otro los resultados terapéuticos (cuadro 2).

Conviene recordar en primer lugar que en el trabajo de Solal-Cèligny están recogidos 4167 pacientes con linfomas foliculares en todos los estadios y con toda la variedad posible de factores pronósticos. A priori, por tanto, este grupo de pacientes debería tener una distribución de índices pronósticos sensiblemente mejor que las series de pacientes que han recibido tratamientos quimioterápicos y que son linfomas avanzados.

Como se puede observar en el Cuadro 2, el único trabajo que tiene unos factores pronósticos claramente negativos en relación con el trabajo de Solal-Cèligny⁶ es el trabajo de Hainsworth de 2002¹³, en el que la edad y la LDH están claramente más elevadas y el IPI es mucho más desfavorable. En el extremo opuesto estarían los trabajos de Kaminski¹⁴ y Press¹⁶, cuyos factores pronósticos son mucho más favorables. Los restantes trabajos no presentan diferencias apreciables entre sí y con el trabajo del FLIPI⁶. En el trabajo de Czuczman¹⁷ la edad es claramente inferior, los trabajos de Hiddeman¹¹, Marcus¹⁵ y Hainsworth del 2005¹⁸ tienen unos factores pronósticos algo peores que los anteriores y no me es posible valorar las características del grupo de Zinzani¹².

El Cuadro 3 recoge los resultados terapéuticos incluyendo también la valoración de factores pronósticos que antes hemos señalado.

En general, las medianas de seguimiento son demasiado cortas como para valorar la supervivencia. Solo los trabajos de Solal-Cèligny⁶, Czuczman¹⁷ y Kaminski¹⁴ tienen medianas de seguimiento (sobre todo los dos primeros) superiores a los cinco años. Por otro lado en el trabajo de Solal-Cèligny los pacientes fueron tratados con esquemas que no incluían los anticuerpos monoclonales. Las tasas de supervivencia y SLP están recogidas en el cuadro y por lo comentado hasta aquí son difíciles de valorar. Llama la atención la enorme variación existente en cuanto a las tasas de RC y su diferente repercusión en cuanto a la supervivencia.

En el trabajo de Hiddeman¹¹ en donde las tasas de RC con CHOP y R-CHOP son más bajas, la supervivencia fue significativamente más alta en los pacientes tratados con R-CHOP comparado con CHOP. En los trabajos de Zinzani¹² y Marcus¹⁵ las tasas de RC son significativamente más altas al introducir el Rituximab, pero sin influencias en la supervivencia. Las medianas de seguimiento no son especialmente diferentes entre los tres grupos de pacientes.

Los resultados de Hainsworth de 2002¹³ son destacables por las características de los pacientes así como los de la segunda serie de este autor¹⁸. Los resultados de Kaminski¹⁴ y Press¹⁶ son difíciles de valorar ante las características de los pacientes.

En cuanto al significado de la respuesta en los linfomas foliculares es interesante la revisión de Buckstein¹⁹. En ella se comenta el hecho de que en la mayoría de los trabajos en los que se utiliza un tratamiento, la consecución de una RC se asocia a una mejor supervivencia. Sin embargo cuando se comparan diferentes tratamientos, con frecuencia y como ya hemos visto, no hay correlación entre la tasa de respuestas y la supervivencia. Parece ser que cuando se utiliza un tratamiento la consecución de una RC selecciona un grupo de pacientes con mejor pronóstico, pero al comparar diferentes esquemas no existe ninguno lo suficientemente eficaz como para alterar la historia natural de los linfomas foliculares.

Todos los trabajos que he comentado incluyen la administración de anticuerpos monoclonales, con o sin isótopos, en el tratamiento de los linfomas foliculares. Aunque no existe ningún estudio bien aleatorizado que demuestre aumento de supervivencia y menos la curación de los pacientes con anticuerpos monoclonales, el aumento de la SLP es prácticamente una constante. El problema estriba fundamentalmente en seleccionar los pacientes que necesitan tratamiento y adecuar bien la intensidad del mismo a las características de nuestro paciente.

El pasado año Fisher²⁰ analizó los resultados de todos los linfomas foliculares que recibieron en diferentes épocas como primer tratamiento CHOP (1974-1983), PROMACE-MOPP (1988-1994) y R-CHOP (SWOG 9800) y CHOP-Bexxar (SWOG 9911) ambos desde 1998 a 2000. Mientras que las curvas de SLP se superponen con CHOP y PROMACE-MOPP con cifras a los cuatro años del 46 y 48% respectivamente, la SLP del CHOP y anticuerpos monoclonales aumentó significativamente al 61% ($p = 0,005$). La supervivencia a los 4 años fue del 69% con CHOP, 76% con PROMACE-MOPP y 91% con CHOP y anticuerpos monoclonales ($p < 0,001$). Las diferencias se mantenían ajustando por factores pronósticos. En dicho trabajo no citan las medianas de seguimiento.

La Guía Italiana recomienda en este grupo de pacientes la utilización de Rituximab y poliquimioterapia sin más concreción⁸. Insisten también en la necesidad de valorar la respuesta a nivel molecular, si bien estas técnicas no siempre tienen una buena correlación clínica, deben de estandarizarse y no están exentas de limitaciones¹⁹.

En la revisión de Gandhi²¹ también se considera el Rituximab con poliquimioterapia el tratamiento de elección en los linfomas foliculares avanzados.

A. Italiano⁹ en su revisión propone también lo mismo aunque para él no está muy clara la utilidad de la Adriamicina.

Por último Hiddeman²² recomienda la utilización de R-CHOP en estos pacientes, pudiendo prescindir de la Adriamicina en casos de comorbilidad.

4.2.3. Tratamiento de mantenimiento

Con el fin de hacer duradera la respuesta obtenida con los tratamientos antes recogidos se ha utilizado el Interferón y más recientemente el Rituximab.

En 2005 Rohatiner publicó un meta-análisis sobre la eficacia del Interferón en el tratamiento de los linfomas foliculares²³. Para ello analizó 10 estudios en fase III incluyendo 1922 pacientes.

La adición del Interferón inicialmente en el tratamiento no influyó en la tasa de respuestas. Cuando se añadió posteriormente aumentó la supervivencia en aquellos casos en que se produjeron las siguientes condiciones: cuando se administró tras una quimioterapia inicial a una dosis igual o superior a 5 millones por dosis y con una dosis acumulativa mensual igual o superior a 36 millones. Los estudios analizados no incluyen en sus tratamientos ni Fludarabina ni Rituximab.

La Guía Italiana en su revisión concluye que el Interferón no aumenta la supervivencia y no lo recomienda como tratamiento de mantenimiento⁸.

En cuanto a la utilidad del Rituximab en el mantenimiento es interesante el estudio de Hainsworth del 2005²⁴.

En dicha publicación se refieren los resultados del tratamiento de 114 pacientes con linfomas indolentes (70% foliculares) con un esquema de 4 semanas de Rituximab. De los pacientes con respuesta objetiva o enfermedad estable tras el tratamiento anterior, 90 fueron randomizados entre continuar con Rituximab (4 ciclos semanales cada 6 meses) o diferir el tratamiento hasta la progresión. Los pacientes habían recibido previamente tratamiento aunque nunca habían recibido Rituximab. El 88% de los pacientes de ambos grupos tenían un IPI bajo o bajo/intermedio (12% alto o intermedio/alto). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 41 meses.

La SLP fue significativamente más larga en el grupo del mantenimiento (31,3 meses frente a 7,4 meses, $p = 0,007$). La tasa final del RC fue también mayor en el grupo de mantenimiento. La duración del beneficio del Rituximab (tiempo transcurrido desde el primer tratamiento con Rituximab hasta que el linfoma progresó y recibió otro tratamiento) fue similar en ambos grupos (31,3 meses frente a 27,4 meses). En el grupo del mantenimiento hubo un mayor porcentaje de pacientes que permaneció en RC durante el seguimiento. La supervivencia fue similar en ambos grupos: 72% frente a 68%.

El segundo trabajo en el que se valora la utilidad del Rituximab en el mantenimiento fue publicado por Ghilmini en el 2004 (25). En dicho trabajo, 151 pacientes que se encontraban en respuesta o con enfermedad estable a las 12 semanas de recibir Rituximab (4 dosis semanales) fueron randomizados a recibir cada 2 meses 4 dosis. La mediana de edad era de 57 años con unos factores pronósticos discretamente peores a los del trabajo del FLIPI⁶.

Tras una mediana de seguimiento de 35 meses, la mediana de SLE fue de 23 meses en el grupo de mantenimiento frente a 12 meses en el grupo sin tratamiento. Las diferencias fueron mayores en el grupo de pacientes que no habían recibido tratamiento antes del Rituximab (19 meses frente a 36) y sobretodo en el grupo que había respondido al tratamiento inicial (16 meses frente a 36 meses).

El comité que redactó la Guía Italiana⁸ de tratamiento de los linfomas foliculares considera que son necesarios más estudios con mayor seguimiento para poder valorar la utilidad del Rituximab en el mantenimiento.

La revisión de Buske²⁶ tras citar varios resúmenes de comunicaciones afirma que el Rituximab aumenta la SLP en los linfomas foliculares. Hiddeman comenta en su revisión que el tratamiento puede ser útil en el mantenimiento²².

En la reunión de la Asociación Americana de Hematología (ASH) de 2005, Hoschter⁴⁸ comunicó los resultados de un ensayo fase III de los grupos ECOG y CALGB, en el que tras tratamiento en 1ª línea con 6-8 ciclos de CVP, los pacientes se randomizaban a mantenimiento con Rituximab (1 ciclo semanal durante 4 semanas, cada 6 meses durante 2 años) o a observación.

Se incluyeron en el estudio 401 pacientes con linfomas de bajo grado según la Working Formulation (grupos A, B y C), de los cuales el 78% tenían histología folicular, con estadio III-IV y previamente no tratados. De ellos se randomizó el 81% y las dos ramas post-inducción fueron comparables en cuanto a edad, FLIPI y alta masa tumoral, y tasa de respuestas al CVP.

Tras una mediana de seguimiento de 3 años, la SLP tras la randomización fue de 15 meses en el grupo de observación frente a 61 meses en el grupo de mantenimiento ($p = 3 \times 10^{-7}$), y esta diferencia se mantuvo al analizar los pacientes por subgrupos según FLIPI, masa tumoral o cantidad de enfermedad residual.

En cuanto a la supervivencia global a los 3 años, también fue significativamente mejor: 92% en el grupo de mantenimiento frente a 83% en el de observación ($p = 3 \times 10^{-2}$), sin embargo al analizar por subgrupos, esta ventaja solo se mantenía de forma significativa en aquellos pacientes tenían alta masa tumoral al diagnóstico.

En la misma reunión de la ASH de 2005, Van Oers⁴⁹ comunicó los resultados del análisis final del estudio Intergrupos de la EORTC: un ensayo fase III doblemente randomizado en el que se analiza la influencia del Rituximab tanto en la inducción a la respuesta como en el tratamiento de mantenimiento en linfomas foliculares refractarios o en recaída.

Entran en el ensayo 465 pacientes con linfoma folicular grado 1-3, con estadio III-IV al diagnóstico, que habían recibido un máximo de dos líneas de tratamiento sin antraciclina. La primera randomización consistió en el tratamiento de inducción con CHOP frente a Rituximab-CHOP, un máximo de 6 ciclos. Las dos ramas tenían características comparables. El grupo de R-CHOP tubo una tasa global de respuestas significativamente mayor a expensas de mayor número de RC: 85% y 29% frente a 73% y 16% ($p < 0,001$).

Tras la inducción, aquellos en los que había habido respuesta (334 pacientes) entraron en una segunda randomización a mantenimiento con Rituximab (1 dosis cada 3 meses durante 2 años) o a observación.

Tras una mediana de seguimiento de 33 meses, la SLP tras la 2ª randomización fue de 51,6 meses en la rama de mantenimiento frente a 15 meses en el grupo control ($p < 0,0001$) y esta diferencia se mantuvo analizando por subgrupos según el tratamiento de inducción (51,9 meses frente a 23,1 meses en el grupo tratado con R-CHOP y 42,2 meses frente a 11,6 meses en el grupo de CHOP) y según la respuesta al mismo (51,6 meses frente a 14 meses en el grupo que consiguió RC y 45,4 meses frente a 15,6 meses en el grupo con RP).

En cuanto a la supervivencia tras la 2ª randomización, a los 3 años fue del 85% en el grupo del mantenimiento frente a 77% en el grupo de observación ($p = 0,01$); sin embargo al analizar por subgrupos según el tratamiento de inducción y el tipo de respuesta, esta diferencia solo fue significativa en el grupo que tras el tratamiento de inducción consiguió RP.

5. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

El Grupo Alemán de Linfomas de Bajo Grado²⁷, comparó de forma aleatorizada el FCM (Fludarabina, Ciclofosfamida y Mitoxantrone) con el Rituximab-FCM en un grupo de 147 pacientes con linfomas de bajo grado. El 49% eran linfomas foliculares, el 35% del manto y el resto otros linfomas. La mediana de edad de los linfomas foliculares era de 60 años. El 53% de los foliculares había recibido un tratamiento en el grupo del FCM; este porcentaje era del 66% en el R-FCM, el resto habían recibido dos o más tratamientos. La LDH estaba elevada en el 17% y 23% respectivamente (21% en el trabajo del FLIPI⁶). La infiltración de médula estaba presente en el 55% y 49% (48% en el trabajo de Solal-Cèligny⁶).

Con R-FCM se produjo un 79% de respuestas (33% de RC) en comparación con 58% con FCM (13% de RC). Los resultados fueron similares en el grupo de los foliculares a los del manto, aunque inferiores en este grupo.

Con un tiempo medio de seguimiento de 18 meses, la supervivencia a los 2 años fue del 63%. La SLP fue mayor en el grupo del R-FCM (16 meses frente a 10 meses, $p = 0,03$). La supervivencia también fue significativamente mejor en el grupo del R-FCM. A los 2 años, el 73% del grupo del R-FCM estaba vivo frente al 53% del FCM. La mediana actuarial de la supervivencia no se había alcanzado en el grupo del R-FCM frente a 24 meses en el grupo de FCM ($p = 0,003$).

En el grupo de los linfomas foliculares, la mediana de SLP no se había alcanzado a los 3 años en el grupo del R-FCM mientras que fue de 21 meses en el FCM. La supervivencia a los 2 años en este grupo fue del 90% en R-FCM mientras que fue del 70% con FCM ($p = 0,09$). Estas cifras en el linfoma del manto fueron del 65% y 35% respectivamente.

No hubo diferencias en cuanto a la toxicidad entre ambos esquemas. No refieren mortalidad tóxica. El Rituximab tuvo que suspenderse tras la primera infusión en 4 pacientes por problemas alérgicos. En los pacientes con masas tumorales o más de 2.000/mm linfocitos administraron una prefase de Ciclofosfamida de 200 mg/m²/24h durante 3-5 días.

En el año 2002, Th.E.Witzig²⁸ randomizó 143 pacientes afectos de linfomas refractarios o recidivados entre 1 dosis de Ibritumomab (Zevalin®) o 4 dosis de Rituximab. Los pacientes debían de tener una Hb mayor de 8 g/dL, más de 1.500/mm granulocitos y más de 150.000/mm plaquetas. Además no debían tener infiltración de médula ósea o ser inferior al 25%.

La mediana de edad de los pacientes era de 60 y 57 años respectivamente. El grupo de linfomas foliculares fue de 55 en el Zevalin y 58 en el Rituximab. Los porcentajes en cuanto al IPI en el grupo del Zevalin y en el del Rituximab fueron respectivamente de: IPI bajo: 34% y 46%; IPI bajo/intermedio: 52% y 33%; IPI alto/intermedio: 6,8% y 10%; IPI alto: 4,1% y 2,9%; IPI desconocido: 2,7% y 8,6%. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 tratamientos previos.

La tasa global de respuestas fue del 80% para el Zevalín (86% en foliculares) y del 56% para el Rituximab (55% en los foliculares) ($p = 0,002$). La tasa de RC fue del 30% y del 16% respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue de 14,2 meses en el grupo del Zevalín frente a 12,1 meses en el grupo control ($p = 0,6$).

Las respuestas duraderas de más de 6 meses fueron de un 64% con Zevalín frente a 47% con Rituximab ($p = 0,03$). La mediana de tiempo transcurrido hasta la necesidad de un nuevo tratamiento no se ha alcanzado en el grupo del Zevalín y fue de 13,1 meses con Rituximab. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia aunque no dan cifras.

Con Zevalín un 32% de los pacientes desarrollaron una neutropenia grado IV y un 5% una trombopenia grado IV, ambas de 8-9 días de duración. La tasa de linfocitos B disminuyó por debajo de los límites normales a la 4ª semana del tratamiento y subió a los 6 meses. Con Rituximab también descendió a las 4 semanas pero no subió hasta límites normales hasta los 9-12 meses.

Otro trabajo del mismo autor valoró la eficacia del Zevalín en pacientes refractarios al Rituximab²⁹. Definen la refractariedad como ausencia de respuesta tras cuatro ciclos semanales de Rituximab o bien cuando el tiempo para la progresión tras el Rituximab es igual o inferior a 6 meses.

La serie incluye 57 pacientes con una mediana de edad de 54 años, todos extensamente pretratados (media de 4 tratamientos) y con la siguiente distribución del IPI: bajo 44%; bajo/intermedio 21%; alto/intermedio 12%; alto 7%.

La tasa global de respuestas fue del 74% (RC 15%, RP 59%). La mediana de tiempo hasta el fallo terapéutico fue de 6,8 meses. No refieren resultados de supervivencia.

La incidencia de neutropenia, trombopenia y anemia grado IV fue del 35% (100% cuando la infiltración en médula ósea era del 20-25%), 9% y 4% respectivamente. No refieren mortalidad por infección, con una tasa de ingresos de un 7% de los pacientes. Los efectos secundarios no hematológicos fueron similares a los del Rituximab.

El trabajo de L.Gordon de 2004 es interesante en cuanto a la duración de las respuestas con Zevalín³⁰. En dicho estudio se incluyen 51 pacientes, el 65% linfomas foliculares, el 24% LDCGB y el 11% otros linfomas de bajo grado. Todos habían recibido una media de dos tratamientos y habían sobrevivido una mediana de 3,8 años desde el diagnóstico.

La tasa global de respuestas fue del 73% (RC 29%, RCu 22% y RP 22%). Con una mediana de seguimiento de 28,5 meses, 63 meses en los respondedores, la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 12,6 meses y la de la duración de la respuesta fue de 11,7 meses. La mediana de SLP y de duración de la respuesta en los que entraron en RC fue de 28,3 y 27,5 meses. Nueve pacientes (24% de los respondedores) tuvieron una SLP mayor de 3 años.

En 2002 se publicó un estudio aleatorizado comparando Fludarabina con CVP en linfomas foliculares previamente tratados³¹. Se trataba de dos grupos de 47 y 44 pacientes con características comparables. La mediana de edad fue de 58 y 54 años.

Administraron el CVP clásico y la dosis de Fludarabina fue de 25 mg/m²/d durante 5 días. La tasa de RC fue del 64% con Fludarabina y del 52% con CVP ($p = 0,72$). Con una mediana de seguimiento de 42 meses, la SLP fue de 11 meses frente a 9,1 meses ($p = 0,03$). La supervivencia libre de tratamiento fue de 15 meses frente a 11 meses ($p = 0,02$) a favor de

la Fludarabina. Las medianas de supervivencia fueron similares: 57 meses y 44 meses. No hubo fallecimientos por complicaciones en el grupo del CVP y 3 pacientes fallecieron en el grupo de la Fludarabina.

La combinación Bendamustina, Mitoxantrone y Rituximab ha obtenido muy buenos resultados en un grupo muy reducido de pacientes con claro mal pronóstico³².

El trabajo incluye 20 pacientes: 4 linfomas secundarios de alto grado, 9 linfomas foliculares, 3 linfomas linfoplasmocíticos y 4 leucemias linfoides crónicas. Mediana de edad 67 años. Mediana de 2 tratamientos previos y 4 pacientes resistentes a la Fludarabina. En cuanto al IPI la distribución era la siguiente: 1 de bajo riesgo, 1 de riesgo bajo/intermedio, 10 de riesgo intermedio/alto y 4 de alto riesgo. (87% de riesgo alto o alto intermedio frente 20% en el trabajo de Solal-Cèligny⁶).

La tasa global de respuestas fue del 95%, 7 RC (35%) y 12 RP (60%). Con una mediana de seguimiento de 7 meses, la respuesta se mantiene en 15 de los 20 pacientes entre 1 y 21 meses. Ocurrió toxicidad hematológica grado III-IV en el 20% de los pacientes.

El **Cuadro 3** recoge en los pocos trabajos en que ha sido posible, las características pronósticas de los pacientes de diferentes trabajos. El trabajo de Weide³² incluye pacientes con los peores factores pronósticos, si bien también es el que incluye el menor número de pacientes. Los dos trabajos de Witzig^{28, 29} muestran una distribución del IPI similar al trabajo del Solal-Cèligny⁶ y la incidencia de afectación de médula ósea es claramente inferior debido a la utilización del Zevalín. En los restantes trabajos no es posible conocer índices pronósticos.

El **Cuadro 4** recoge los resultados terapéuticos. El R-FCM es superior al FCM tanto en la tasa de respuestas como en la supervivencia. El Zevalín es al menos tan útil como el Rituximab y resulta eficaz también en los pacientes refractarios al Rituximab. La Fludarabina es superior al CVP aunque bastante más tóxica y los resultados del CVP, al menos en el trabajo de Klasa³¹, son bastante buenos.

Los buenos resultados de Weide³² necesitan de un estudio más amplio con mayor seguimiento.

B.Seyfarth en su revisión recuerda la marcada inmunosupresión producida por la Fludarabina y su repercusión sobre la recogida de células progenitoras de sangre periférica³³. Este autor considera necesario valorar los siguientes factores en los pacientes en recaída: edad, comorbilidad, tratamiento recibido previamente, duración de la respuesta previa y FLIPI. Después de las valoraciones anteriores y si el paciente necesita tratamiento, las posibilidades terapéuticas serán: Rituximab, R-CHOP, radioinmunoterapia, TPH autólogo y TPH alogénico.

A. Italiano⁹ en su revisión y en cuanto al tratamiento de los pacientes en recaída, separa dos grupos: pacientes de edad avanzada y pacientes jóvenes. En los mayores recomienda el Rituximab y en los pacientes jóvenes TPH autólogo o radioinmunoterapia si previamente el paciente ha sido tratado con quimioterapia y Rituximab, y TPH alogénico no mieloablativo o radioinmunoterapia si el paciente ha recibido previamente un TPH autólogo. En ambos grupos se debe de valorar la posibilidad de abstención terapéutica.

6. RESULTADOS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (ATPH)

6.1. ATPH EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA

Un estudio aleatorizado que se ha realizado en esta situación fue publicado por el Grupo Alemán de Linfomas de Bajo Grado en el año 2004 (34). En dicho trabajo se incluyen 307 pacientes de menos de 60 años (mediana de edad de 49 años), sin tratamiento previo que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: presencia de síntomas B, neutropenia menor de 1.500/mm, hemoglobina menor de 10 gr/dL, plaquetas inferiores a 100.000, más del 50% de progresión de masa tumoral los 6 últimos meses, masas mayores de 5 cm.

Los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos con características similares: Estadio IV en el 73,8% y 74,6% de los pacientes de ambos grupos, LDH alta en el 22,5% y 34,3% y síntomas B en el 38,9% y 33,3%. La distribución de los grupos del IPI fue la siguiente: Bajo riesgo en el 62,2% y 54,4%, bajo/intermedio en el 28,6% y 38,8% y alto/intermedio en el 9,2% y 7,1% respectivamente.

Todos los paciente fueron tratados con CHOP (6-8 ciclos) y después fueron randomizados entre mantenimiento con Interferón o DEXA-BEAM y autotrasplante con Ciclofosfamida e ICT.

Tras una mediana de seguimiento de 4,2 años, la SLP fue del 64,7% en la rama del trasplante frente a un 33,3% en la rama del Interferón ($p < 0,0001$). No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia, que fue del 84% a los 5 años. La mayoría de la SLP se produjo en todos los grados del IPI. La mortalidad tóxica fue inferior al 2,5% en ambas ramas y no refieren neoplasias secundarias.

El grupo GOELAMS valoró también en 2005 la eficacia del TPH autólogo en esta situación (35). Para ello 172 pacientes con linfomas foliculares avanzados sin tratamiento fueron randomizados entre CHOP-Interferón o VCAD (se trata de un mega CHOP con Ciclofosfamida a dosis de 1,5g/m² y 80 mg/m² de Adriamicina) +/- DHAP y TPH con Ciclofosfamida e ICT.

Las medianas de edad fueron de 50 y 51 años. El FLIPI en el grupo de quimioterapia y el del trasplante fue de bajo: 28,7% y 30,2%, intermedio: 38,7% y 46,5 y alto: 32,6% y 23,3% respectivamente.

La tasa global de respuestas fue mayor con el trasplante que con la quimioterapia 81% frente a 69%, $p = 0,04$). Tras una mediana de seguimiento de 5 años, la SLE fue mayor con trasplante (41% frente a 60%, $p = 0,05$). La supervivencia a los 5 años fue del 82% sin diferencias entre ambos tratamientos.

En los pacientes de FLIPI alto, el trasplante produjo una SLE significativamente mayor, sin diferencias en cuanto a la supervivencia. En los restantes grupos del IPI no hubo diferencia ni en la SLE ni en la supervivencia.

No se produjeron neoplasias secundarias en el grupo de quimioterapia, mientras que en el grupo del trasplante ocurrieron en 10 pacientes (6 neoplasias hematológicas), 7 de los cuales fallecieron.

6.2. ATPH COMO TRATAMIENTO DE 2ª LÍNEA

En el año 2003, se publicaron los resultados de un estudio cooperativo en el que 140 pacientes afectos de linfomas foliculares recidivados, recibieron 3 ciclos de quimioterapia a discreción de cada centro. Si tras los tres ciclos el paciente entraba en RC o RP y con una infiltración de médula ósea ausente o inferior al 20%, era randomizado entre tres ciclos más de quimioterapia y TPH autólogo con diferentes tratamientos de acondicionamiento, con purga de la médula ósea y TPH autólogo sin purga de médula ósea³⁶.

De los 140 pacientes, 89 fueron randomizados. La mediana de edad de los pacientes era de 48 años, la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico era de 24 meses y el 65% estaban en primera recaída, el 58% tenían infiltración de la médula ósea y el 23% síntomas B.

Tras una mediana de seguimiento de 69 meses, la SLP fue significativamente mejor en el grupo del trasplante ($p = 0,003$). No hubo diferencias entre la purga y no purga. Las cifras fueron del 58% con purga, 51% sin purga y 15% con quimioterapia.

La supervivencia global fue del 50% sin diferencias entre las tres ramas. Al final el número de pacientes asignados a cada rama fue de 24, 22 y 24 respectivamente.

Van Besien en 2003 analizó en el Registro Internacional de Trasplantes, los resultados de todas las modalidades de trasplante en los linfomas foliculares en el período 1990-1999. De los 904 pacientes trasplantados, 176 (19%) habían recibido un trasplante alogénico, 131 (14%) un TPH autólogo con purga y 597 (67%) un TPH autólogo sin purga³⁷.

La mediana de edad de los pacientes era de 42 años en el TPH alogénico y de 49 años en los autólogos. Los síntomas B estaban presentes en el 27%, 25% y 34% y la LDH elevada en el 25%, 21% y 29% respectivamente.

Tras unas medianas de seguimiento de 36, 49 y 41 meses, la supervivencia a los 5 años fue del 51% en el alogénico, 62% en el autólogo con purga y 55% en el autólogo sin purga. La tasa de recaídas fue del 21%, 43% y 58%. La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 30%, 14% y 8% respectivamente.

El trasplante alogénico se asoció a una mayor mortalidad tóxica pero a una menor incidencia de recaídas. Lo mismo sucedió con la irradiación corporal total.

No hubo relación entre la EICH aguda y crónica y la tasa de recaídas.

Fueron factores pronósticos negativos: edad avanzada, intervalo prolongado desde el diagnóstico al trasplante, elevación de la LDH, enfermedad refractaria, infiltración de médula ósea, el mal estado general y la realización de trasplante entre 1990 y 1993.

Gopal en 2003 realizó un análisis retrospectivo comparando el acondicionamiento con radioinmunoterapia y la quimioterapia en los linfomas foliculares (38).

El número de pacientes fue de 27 en el grupo de radioinmunoterapia y de 98 en el de quimioterapia. Medianas de edad de 46 y 49 años, LDH alta en el 41% y 17% ($p = 0,03$), IPI bajo en 4% y 8%, IPI intermedio/bajo en 56% y 63%, IPI intermedio/alto en 41% y 16% ($p = 0,01$) e IPI alto en 0% y 0%. Todos habían recibido múltiples tratamientos. La radioinmunoterapia se realizó con Bexxar (tositumomab) y los acondicionamientos con quimioterapia incluyeron radioterapia en el 30% de los casos.

Los pacientes tratados con radioinmunoterapia tuvieron una SLP y una supervivencia a los 5 años del 48% y 67% frente a un 29% y 53% en el grupo de la quimioterapia ($p = 0,03$ y $p = 0,02$). No refieren mediana de seguimiento y los pacientes fueron tratados entre 1990 y 1998.

La mortalidad tóxica en los primeros 100 días fue del 3,7% en el grupo de radioinmunoterapia y del 11% en el de la quimioterapia. Se utilizó médula purgada con más frecuencia en el grupo de radioinmunoterapia.

En los dos apartados anteriores he recogido los resultados del TPH autólogo en dos momentos diferentes de la evolución de los linfomas foliculares. En el 2001 Seyfarth publicó un interesante trabajo en el que comparó de forma retrospectiva la utilidad del TPH autólogo de entrada o como tratamiento de rescate³⁹.

Para ello compararon los resultados obtenidos en un grupo de 33 pacientes en los que el TPH fue utilizado de entrada con otro de 21 pacientes en los que se utilizó como tratamiento de rescate. Ningún paciente había recibido anticuerpos monoclonales, todos fueron tratados y movilizados con DEXA-BEAM y como acondicionamiento utilizaron Ciclofosfamida e ICT (32 casos), Busulfan-Ciclofosfamida (14 casos) y BEAM (9 casos).

Tras una mediana de seguimiento de 4 años, la SLE y la supervivencia a los 4 años fue del 59% y 84% respectivamente. Realizaron un análisis uni y multivariable de la edad, sexo, estadio, afectación de médula ósea, número de afectaciones extranodales, momento de realización del trasplante, purga y utilización de ICT, y el único factor significativo en cuanto a la SLE y supervivencia fue el momento de la realización del trasplante, siendo mejores los resultados cuando se realizaba de entrada. La SLE era de 76% frente al 38% ($p = 0,02$) y la supervivencia del 92% frente al 73% ($p = 0,03$) según el trasplante se realizara de entrada o como tratamiento de rescate. Sin embargo cuando ambas variables eran medidas desde el momento del diagnóstico no existían diferencias entre ellas.

El aumento de supervivencia conseguido por el trasplante cuando se realizaba de entrada era compensado por el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la realización del trasplante en el segundo grupo.

En este trabajo no tuvieron neoplasias secundarias y la mediana de supervivencia de los pacientes fue de 13,5 años.

En el **Cuadro 5** he comparado las características de los pacientes de los diferentes trabajos entre sí y con el trabajo de los índices pronósticos⁶. La selección por edad es evidente y necesaria dada la intensidad de los tratamientos.

El trabajo de Gopal³⁸ es el que incluye pacientes con las peores características pronósticas sobretodo en el grupo de la inmunoterapia.

Los índices pronósticos no son muy diferentes en los trabajos de Deconinck³⁵ y de Lenz³⁴ que en trabajo de Solal-Cèligny⁶. En el trabajo de Lenz, los pacientes se incluyen si presentan algún signo de actividad de enfermedad y la frecuencia de los síntomas B es más alta que en el trabajo de Solal-Cèligny. No he podido realizar una comparación de índices pronósticos en los trabajos de Schouten³⁶ y Van Besian³⁷.

En el **Cuadro 6** están recogidos los resultados terapéuticos. Conviene señalar aquí que salvo en el trabajo de Gopal³⁸, en los demás no se incluyen anticuerpos monoclonales en

los tratamientos. En los dos trabajos en los que se valora la utilidad del TPH en primera línea, la SLP o SLE son superiores en los grupos de pacientes de TPH sin diferencias en cuanto a la supervivencia global. La incidencia de neoplasias secundarias es muy elevada en el trabajo de Deconninck³⁵, estando ausentes en la serie de Lenz³⁴, pese a que en ambos casos el acondicionamiento utilizado fue la ICT y la Ciclofosfamida.

De los otros 3 trabajos, en los que se incluye el TPH como tratamiento de rescate, llama la atención los resultados de Gopal³⁸ que además incluye los pacientes con peores factores pronósticos. En estos pacientes el acondicionamiento con radioinmunoterapia aumenta tanto la SLP como la supervivencia con escasa toxicidad.

En el trabajo de Schouten³⁶ el aumento de SLP con el TPH es evidente en relación con la quimioterapia y la purga no parece tener influencia. La supervivencia fue similar en las tres ramas.

El trabajo de Van Besian³⁷ es difícil de comparar con los anteriores por tratarse de un trabajo retrospectivo de registro. No obstante, la supervivencia es similar a las series de pacientes tratados con TPH como tratamiento de rescate.

La Guía Italiana de Tratamiento de los Linfoma Foliculares⁸ recomienda valorar un TPH autólogo en RP. Señala que la mortalidad del TPH en pacientes de 60-70 años de edad no es diferente que en pacientes más jóvenes (0-10%) y que la incidencia de SMD es del 3-15% a los 5 años, pudiendo ser del 24% a los 10 años. Son factores predictivos de SMD, la edad, la dosis acumulada de agentes alquilantes y las anomalías citogenéticas previas al TPH. También comenta que la ICT puede aumentar la incidencia de SMD. Recomendaba también el TPH autólogo en los pacientes menores de 65 años con recaídas extensas.

Seyfarth³³ en su revisión considera que el TPH autólogo no es un tratamiento curativo aunque aumenta la supervivencia. No está demostrado cual es el mejor momento de su utilización y la combinación del TPH autólogo y los anticuerpos monoclonales es muy prometedora.

Hiddemann²² en su revisión concluye afirmando que el TPH autólogo es una opción eficaz que prolonga la SLE y eventualmente la supervivencia en pacientes menores de 60 años con linfomas foliculares avanzados. Recomendaba utilizar como primer tratamiento CHOP para evitar las neoplasias secundarias. También reconoce la necesidad de redefinir la utilidad del TPH auto tras la aparición de anticuerpos monoclonales.

6.3. UTILIDAD DE LA PURGA EN EL AUTO-TPH

Pese a que la administración de células progenitoras hematopoyéticas libres de contaminación tumoral es un objetivo muy razonable, la utilidad clínica de esta medida ha dado lugar a resultados controvertidos. Desde la aparición del Rituximab la realización de una "purga in vivo" ha sido propuesta por varios autores.

En el 2000 y en un estudio prospectivo (40), 15 pacientes con linfoma del manto y linfomas foliculares, todos CD20 (+) y con PCR positiva para la detección de enfermedad a nivel molecular (Bcl-1 o Bcl-2 o reordenamiento IgH), recibieron dos ciclos de quimioterapia a altas dosis seguidas de G-CSF y Rituximab y posterior recogida de células progenitoras de sangre periférica (CPSP). La eficacia del Rituximab se valoró comparando los resultados de

este grupo con un grupo de 10 pacientes que recibieron el mismo tratamiento pero sin Rituximab.

Las CPSP CD34 (+) recogidas en el grupo del Rituximab fueron PCR (-) en el 93% frente a un 40% en el grupo control ($p = 0,007$). Además la quimioinmunoterapia produjo respuesta clínica y molecular en 14 de los 15 pacientes frente a un 70% en el grupo control.

En 2003 Galimberti publicó otro interesante estudio cuyo objetivo principal era comparar la eficacia de dos técnicas de PCR en la detección de contaminación tumoral en CPSP⁴¹. Secundariamente valoraron también la eficacia de la purga.

En el trabajo, 23 pacientes tratados con CHOP recibieron a continuación un TPH autólogo (12 pacientes) o un TPH con Rituximab (11 pacientes). Las características clínicas de ambos grupos no eran comparables ni el trabajo fue prospectivo.

El 86% de las muestras de los pacientes tratados con Rituximab fueron PCR (-) en comparación con el 14,3% de los controles. La PCR en tiempo real fue más sensible que la convencional y los análisis cuantitativos demostraron una correlación entre el grado de contaminación de la aféresis y la recidiva tras el TPH. Todos los pacientes reinfundidos con aféresis negativas entraron en RC y la SLP a los 5 años fue del 100% mientras que la SLP de los pacientes que recibieron aféresis contaminadas fue del 40%. La diferencia entre los factores pronósticos de los dos grupos dificulta la interpretación de estos resultados clínicos.

La Guía Italiana recomienda la realización de algún tipo de purga en el TPH autólogo⁸.

7. TRASPLANTE ALOGÉNICO

En 2003 Senopian publicó los resultados del TPH alogénico en 28 pacientes (21 casos de linfoma de alto grado y 7 de bajo grado)⁴². Todos eran pacientes de alto riesgo de recaída o de toxicidad: 16 tenían más de 50 años, 17 tenían enfermedad refractaria, 11 habían recibido un TPH autólogo y 2 casos presentaban disfunción orgánica. El acondicionamiento fue ablativo en 17 pacientes y no mieloablativo en 11.

Tras una mediana de seguimiento de 38 meses, la SLE y la supervivencia fueron del 57% y 58% respectivamente. La mortalidad tóxica global fue del 19% (7% hasta el día +100). De los 11 pacientes que previamente habían recibido un TPH autólogo, 7 estaban libres de enfermedad. De 10 casos con enfermedad persistente, 4 respondieron a la suspensión de la inmunosupresión (en 6 casos se realizó también infusión de linfocitos de donante).

El mismo año Tanimoto publicó sus resultados en 20 pacientes⁴³. De los 20, 11 eran linfomas agresivos y 9 foliculares; 11 eran quimiorrefractarios y los acondicionamientos utilizados fueron: Fludarabina-Ciclofosfamida (2), Fludarabina-Busulfán (2), Fludarabina-Melfalán (2) y Cladribina-Busulfán (2). Los donantes fueron hermanos HLA compatibles.

Se produjo el prendimiento en 19 pacientes, 7 desarrollaron EICH-a grado II-IV y 15 EICH-c y 1 enfermedad progresiva. De los 20 pacientes, 11 entraron en RC y con una mediana de seguimiento de 358 días la SLP y la supervivencia al año fue del 70%.

En 2004 en la revista "Seminars in Oncology" Khouri recoge su experiencia con el TPH alógeno no mieloablativo en los linfomas⁴⁴.

En los linfomas indolentes utiliza como acondicionamiento Rituximab, Fludarabina y Ciclofosfamida. Realiza profilaxis con norfloxacino, penicilina, fluconazol, valaciclovir y septrim o pentamidina. Vigila también el CMV con antigenemias y realizan tratamiento anticipatorio.

En su serie incluye 49 pacientes con los siguientes diagnósticos: linfomas foliculares (20), linfomas difusos de célula grande B (15), y linfomas del manto (14).

La mediana de edad era de 55 años y 8 habían recibido un TPH autólogo. La mediana de tratamientos previos era de 4, el 71% eran quimiosensibles y el 29% quimiorrefractarios. Los donantes eran HLA idénticos y no relacionados en 4 casos.

Con una mediana de seguimiento de 19 meses, la supervivencia fue del 79%. La SLP en los grupos folicular, difuso y del manto fue del 85%, 60% y 68% respectivamente. Tuvieron EICH-a en el 20% y EICH-c extensa en el 36%. Un paciente murió en los primeros 100 días (2%) y otros 7 fallecieron por recaída (4), EICH-c (2), fallo multiorgánico (1) y neoplasia secundaria (1).

Robinson publicó los resultados de un trabajo del EBMT en donde analizan los resultados del TPH no mieloablativo en 188 pacientes con linfomas⁴⁵.

La mediana de edad era de 40 años, 52 tenían linfomas foliculares, la mediana de tratamientos previos era de 3 y el 48% habían sido tratados previamente con TPH autólogo. El 71% de los pacientes eran quimiosensibles, el 21% quimioresistentes y el 8% recidivados sin tratar.

El 84% de los acondicionamientos incluían Fludarabina con Ciclofosfamida, Busulfán o Melfalán y el 10% fueron realizados con BEAM. Se produjo quimerismo completo en el 71%, EICH-a en el 37% y EICH-c en el 17%. Se observó respuesta a la infusión de linfocitos de donante en 10 de 14 pacientes.

Con una mediana de seguimiento de 283 días, la supervivencia al año y a los 2 años fue del 62% y 50%. La mortalidad en los 100 primeros días, al año y a los dos años fue del 12,1%, 25,5% y 34,2%. La posibilidad de progresión al año fue del 75% en los pacientes quimioresistentes y del 25% en los quimiosensibles. La SLP al año fue del 46%, significativamente mejor en los pacientes quimiosensibles.

Faulkner en 2004, publicó los resultados de 6 centros del Reino Unido en los que utilizaron como acondicionamiento BEAM y Alemtuzumab⁴⁶. La serie incluía 65 pacientes, 28 con linfomas de bajo grado. Se utilizó como donante un hermano HLA idéntico en 57 pacientes y donante idéntico no relacionado en 8. Se produjo prendimiento sostenido en el 97%.

Tras una mediana de seguimiento de 1,4 años, la supervivencia a los 2 y 3 años fue del 68% y 63% respectivamente. Se produjo EICH-a en el 17% y fue de grado I-II.

La mortalidad tóxica a los 2 años fue del 13,3%; en los que habían recibido previamente un TPH autólogo fue del 57% ($p < 0,0001$). El riesgo de recidiva a los 2 años fue del 20%.

Otro estudio inglés recoge los resultados del trasplante en 88 pacientes procedentes de 10 centros⁴⁷. La distribución por tipos histológicos fue la siguiente: 41 eran de bajo grado (29 foliculares), 37 de alto grado y 10 linfomas del manto.

La mediana de edad de los pacientes era de 48 años. Habían recibido una mediana de cuatro líneas de tratamiento y 37 un TPH autólogo. En el momento del TPH alogénico, 21 estaban en RC, 57 en RP quimiosensible y 10 eran refractarios. Como acondicionamiento recibieron Alemtuzumab, Fludarabina y Melfalán. Todos fueron realizados con donantes HLA compatibles y en el 26% eran no relacionados.

Con una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia a los 3 años fue del 34% para los linfomas de alto grado, 60% para los linfomas del manto y 73% para los linfomas de bajo grado ($p < 0,001$). La mortalidad relacionada con el tratamiento a los 100 días y a los 3 años fue del 2% y 11% para los linfomas de bajo grado y del 27% y 38% para los de alto grado.

Desarrollaron una EICH-a grado III-IV 4 pacientes y una EICH-c, 6. En 15 pacientes en los que persistía un quimerismo mixto a los seis meses del TPH, se realizó infusión de linfocitos del donante, produciéndose quimerismo completo a las 14 semanas de la infusión en el 53%. En 21 pacientes más se infundieron linfocitos: 3 por enfermedad mínima residual (2 respondieron), 1 por persistencia de enfermedad y 17 por progresión o recaída (7 de los 17 respondieron).

La SLP a los 3 años incluyendo los pacientes que recibieron infusión de linfocitos del donante y entraron en remisión, fue del 65% para los linfomas de bajo grado, 50% para los del manto y 34% para los de alto grado ($p = 0,002$). La supervivencia a los 3 años en los linfomas de bajo grado con donante totalmente compatible fue del 78% (81% en los trasplantados en 1ª RC).

El **Cuadro 7** recoge y compara los resultados de los trabajos comentados anteriormente. La mediana de edad es prácticamente en todos los casos de unos 50 años. El acondicionamiento incluye siempre Fludarabina, añadiéndose Genoxal, Busulfán o Melfalán. La Mortalidad tóxica es en general elevada, siendo la más baja la de la serie de Khouri⁴⁴ y la de los grupos ingleses^{46, 47}.

La incidencia de EICH agudo y crónico es muy frecuente en todas las series. Es claramente menor en las dos series en las que emplean Alemtuzumab en el acondicionamiento^{46, 47}. La contrapartida a esta menor incidencia de EICH es la necesidad en dichas series de infundir linfocitos del donante para poder establecer el quimerismo completo. Así, 10 pacientes de la serie de Faulkner⁴⁶ y 15 del trabajo de Morris⁴⁷ recibieron linfocitos por este motivo. Esto dio lugar a la aparición de nuevos casos de EICH-a, de hecho si consideramos todos los casos de EICH, el porcentaje de EICH-a aumenta a un 26% en el trabajo de Faulkner y al 18% en el de Morris. La frecuencia de la EICH-c permanece similar en la serie de Faulkner y aumenta a un 14,7% en la de Morris por este motivo.

Los resultados en cuanto a supervivencia son muy similares aunque el seguimiento en general es muy corto. La serie de pacientes de Khouri⁴⁴ muestra los mejores resultados con la menor toxicidad.

El **Cuadro 8** recoge los resultados en cuanto a la infusión de linfocitos. Alguna eficacia parece tener, aunque es imposible extraer conclusiones con estas cifras y por otro lado en 3 de las series se añadieron medidas terapéuticas a la infusión de linfocitos.

La Guía Italiana del tratamiento del linfoma folicular⁸ recomienda la realización de un TPH alogénico no mieloablativo en los pacientes menores de 65 años con un hermano HLA compatible (recomendación grado C) siempre que no sea posible realizar un TPH autólogo o bien hayan recaído tras el mismo. En las circunstancias anteriores y si el paciente tiene menos de 55 años puede realizar una búsqueda de donante no relacionado (recomendación grado D).

Seyfarth³³ en su revisión recuerda la excesiva toxicidad del TPH alogénico mieloablativo.

A Italiano en su revisión⁹ sitúa también la indicación del TPH alogénico no mieloablativo en los pacientes que han recaído tras un TPH autólogo.

Llama la atención el hecho de que Hiddemann en su reciente revisión²² no cita el TPH alogénico como una alternativa terapéutica. De hecho, sólo revisa la utilidad del TPH autólogo y de los anticuerpos con o sin radioisótopos.

8. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

1. La PET no es útil en el estudio de los linfomas de linfocitos pequeños ni en los linfomas marginales.
2. La PET es útil en el estadiaje de los linfomas foliculares, sobretodo cuando puede implicar cambios en la terapéutica (estadios II o III por TAC). No se recomienda en la valoración de la respuesta.
3. El índice FLIPI es muy útil para establecer el pronóstico de los linfomas foliculares, tanto en el momento del diagnóstico como en la primera recaída.
4. La radioterapia es el tratamiento de elección en los estadios I y II con FLIPI de riesgo bajo y sin masa tumoral. Cuando se da una de estas dos circunstancias debe asociarse quimioterapia.
5. En pacientes en estadio III y IV seleccionados por su baja actividad tumoral, podremos abstenernos de administrar quimioterapia en el momento del diagnóstico. La posibilidad de no necesitar tratamiento a los 10 años en este grupo de pacientes es del 19%: en los menores de 70 años es del 16% y del 40% en los mayores de 70 años.
6. El esquema R-CHOP es superior a CHOP en el tratamiento de los linfomas foliculares.
7. El Rituximab es el medicamento más eficaz en el tratamiento de los linfomas foliculares.
8. El Rituximab con poliquimioterapia es el tratamiento de elección en los linfomas foliculares avanzados, con enfermedad activa.
9. El Rituximab administrado como tratamiento de mantenimiento aumenta la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) o de Enfermedad (SLE). No está claro si aumenta la supervivencia o la duración del beneficio del Rituximab.
10. La combinación R-FCM es superior al FCM en pacientes previamente tratados con esquemas sin Rituximab. Los resultados fueron mejores tanto en Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) como en Supervivencia Global (SG).
11. El Zevalín (Ibritumomab) tiene unos resultados similares al Rituximab y en un trabajo se muestra discretamente eficaz en pacientes resistentes al Rituximab.

12. Resultados muy prometedores con Rituximab-Bendamustina-Mitoxantrone.
13. El FLIPI sigue siendo muy útil en los pacientes en primera recaída. También en estos pacientes se debe de valorar la posibilidad de abstención terapéutica.
14. El TPH autólogo aumenta la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) en pacientes que no han recibido tratamiento con anticuerpos.
15. En una serie de pacientes acondicionados con ICT se produjo una elevada incidencia de neoplasias secundarias³⁵.
16. No se han realizado comparaciones entre intensificación con TPH autólogo y tratamiento con anticuerpos solos o con isótopos.
17. El TPH autólogo con acondicionamiento con inmunoconjugados produjo muy buenos resultados en una serie de 27 pacientes de mal pronóstico³⁸.
18. Existen datos a favor de la eficacia de la purga "in vivo" con Rituximab.
19. El TPH alogénico no mieloablativo es una opción terapéutica en pacientes jóvenes seleccionados. En este sentido destacan los resultados obtenidos por Khouiri⁴⁴.

LINFOMA FOLICULAR - PROTOCOLO 2006

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1. Hemograma con VSG
2. Perfil de bioquímica completo
3. LDH y Beta 2 microglobulina
4. Serología de hepatitis B y C, CMV, VEB, HS, HZ y toxoplasma.
5. Biopsia ósea bilateral. Estudio de bcl-2 en médula.
6. TAC C-TAP
7. PET
8. Tipaje HLA en los pacientes menores de 60 años

APLICACIÓN DEL ÍNDICE FLIPI

VARIABLES:

- Edad > 60 años
- LDH elevada
- Hb < 12 gr/dL
- Más de 4 áreas ganglionares afectas
- Estadio III-IV.

Grupo	Nº de factores	% de pacientes	SG a 5 años	SG a 10 años
Bajo riesgo	0-1	36%	90%	70%
Riesgo intermedio	2	37%	77%	50%
Alto Riesgo	3 o más	27%	52%	35%

PLAN TERAPÉUTICO INICIAL

Estadio I y II

- Radioterapia de campos afectos: 35 Gy en zonas tumorales y 30 Gy en los demás casos.
- Si la masa es mayor de 7 cm o el FLIPI mayor de 1, administraremos previamente 4 ciclos de R-CVP.

Estadio III y IV

- ABSTENCIÓN TERAPÉUTICA según los criterios de Ardesbna (10) aplicable a los pacientes en estadio III-IV que NO presentan ninguna de las siguientes características:

- Prurito
 - Síntomas B
 - Signos de progresión generalizada en los 3 meses anteriores
 - Afectación orgánica de riesgo vital
 - Infiltración de médula ósea que produzca citopenias: Hb < 10 gr/dL, leucopenia < de 3000/mm o trombopenia < 100.000/mm).
 - Lesiones óseas localizadas
 - Infiltración renal
 - Afectación macroscópica hepática.
- **TRATAMIENTO**
 - Paciente mayor de 75 años o con comorbilidad:
 - Rituximab: 375 mg/m²/ semana durante 4 semanas
 - Paciente entre 65 y 75 años:
 - R-CVP: 4-6 ciclos
 - Paciente menor de 65 años:
 - FLIPI-1 o 2: R-CVP: 4-6 ciclos
 - FLIPI-3: R-CHOP 4-6 ciclos; Si RC molecular ATPH con BEAM.

PLAN TERAPÉUTICO EN LA RECAÍDA

Aplicación del índice FLIPI

Variables:

- Edad > 60 años
- LDH elevada
- Hb < 12 g/dL
- Más de 4 áreas ganglionares afectas
- Estadio III-IV.

Abstención terapéutica según los criterios de Barosi⁸ aplicables en linfomas foliculares en recaída que No cumplan ninguno de las siguientes características:

- Síntomas en relación al linfoma
- Afectación orgánica amenazada
- Citopenia 2ª a infiltración de médula ósea
- Masa bulky
- Franca progresión en los últimos 6 meses

Tratamiento

- Tratamiento previo con R-CVP O R-CHOP
 - Duración de la respuesta mayor de 12 meses: repetir el esquema anterior
 - Duración de la respuesta inferior a 12 meses: R-FCM

En caso de respuesta, se realizará tratamiento de mantenimiento con Rituximab 375 mg/m cada 3 meses durante 2 años.

- Tratamiento previo con R-FCM
 - Duración de la respuesta mayor de 12 meses: repetir el esquema anterior. En caso de respuesta, realizar tratamiento de mantenimiento con Rituximab 375 mg/m cada 3 meses durante 2 años.
 - Duración de la respuesta de 6-12 meses: Zevalín (Tositumomab)
 - Duración de la respuesta menor de 6 meses: Zevalín o TPH alo o BMR

ANEXO 1

R-CHOP

W Hiddeman. Blood, 2005. 106:3725-32

M Van Oers. Blood, 2005. 106: abstract 353

Rituximab	375 mg/m ²	d-1
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	d-1
Adriamicina	50 mg/m ²	d-1
Vincristina	1,4 mg/m ²	d-1 (máximo 2 mg, dosis total)
Prednisona	100 mg/día	d-1 a 5

(En el trabajo de W Hiddeman, el Rituximab se administra el día previo a la quimioterapia)

CVP

H Hoschter. Blood, 2005. 106: abstract 349

Ciclofosfamida	1 g/m ²	d-1
Vincristina	1,4 mg/m ²	d-1 (máximo 2 mg, dosis total)
Prednisona	100 mg/día	d-1 a 5

(En caso de R-CVP, se administraría Rituximab 375 mg/m² el día 1)

R-FCM

R Forstpointner. Blood, 2004. 104: 3064-71

Rituximab	375 mg/m ²	d-1
Fludarabina	25 mg/m ²	d-2,3,4
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	d-2,3,4
Mitoxantrone	8 mg/m ²	d-2

ZEVALIN (IBRITUMOMAB TIUXETAN)

T Witzig. Journal of Clinical Oncology, 2002. 20: 2453-63

Rituximab	250 mg/m	d-1 y 8
Zevalín	0,4 mCi/Kg	día 8 (10 minutos tras Rituximab)

Requisitos para la administración de Zevalin:

- Hb > 8g/dL ; Neutrófilos >1.500/mm; Plaquetas >150.000; conteo linfocitario menor de 5.000/mm.
- Infiltración de Médula Osea (biopsia o aspirado) < 25%
- Función hepática y renal normales
- Ausencia de radioterapia en más del 25% de la médula ósea.
- Ausencia de autotrasplante previo.

- Ausencia de quimioterapia en la 3 semanas previas o 6 semanas en el caso de Nitrosureas.

BMR

R. Weide. Leukemia & Lymphoma, 2002. 43: 327-31

Bendamustina	80 mg/m	d-1,2,3 (infusión de 120 min)
Mitoxantrone	10 mg/m	d-1
Rituximab	375 mg/m	Semanal : s-2º,3º,4º,5º

BIBLIOGRAFÍA

1. C Burton. "The role of PET imaging in lymphoma" .British Journal of Haematology, 2004. Vol 126: 772-784.
2. P Bourguet. "Résultats dans le traitement de la maladie de Hodgkin et des lymphomas malins non hodgkiniens". Bulletin du cancer, 2003. Vol 90: s88-s95.
3. M Karam. "Role of Fluorine-18 Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas". Cancer, 2006. Vol 107:175-183.
4. C R Isasi. "A metaanalysis of 18 F-2-Deoxy-2Fluoro-D-Glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer, 2005. Vol 104:1066-1074.
5. J Marín. "Enfermedad de Hodgkin. Revisión". Protocolos y revisiones en Osakidetza. SS-509/04
6. P Solal-Cèligny. "Follicular Lymphoma Internacional Prognostic Index". Blood, 2004. Vol 104: 1258-1265.
7. S Montoto. "Valor predictivo del índice pronóstico internacional par el linfoma folicular (FLIPI) en pacientes con linfoma folicular en primera progresión". Annals of Oncology, 2005. Vol 2: 48-54.
8. G Barosi. "Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation". Haematologica, 2005.Vol 90: 1236-1257.
9. A Italiano. "Follicular lymphoma: a therapeutic update". Bulletin du Cancer, 2005. Vol 92: E57-64.
10. K M Ardeschna. "Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin's lymphoma: a randomised controlled trial". Lancet, 2003. Vol 362: 516-522.
11. W Hiddemann. "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. Vol 106: 3725-3732.
12. P L Zinzani. "Fludarabine plus Mitoxantrone with and without Rituximab versus CHOP with and without Rituximab as fornt-line treatment for patients with follicular lymphoma". Journal of Clinical Oncology, 2004. Vol 22: 2654-2661.
13. J D Hainsworth. "Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma". Journal of Clinical Oncology, 2002. Vol 20: 4261-4267.
14. M S Kaminski. "131I-Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma". The New England journal of Medicine, 2005. Vol 352:441-449.
15. R Marcus. "CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-len treatment for advanced follicular lymphoma. Blood, 2005. Vol 105: 1417-1423.
16. O W Press. "A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I131 tositumomab for previously untreated lollicular non-Hodgkin's lymphoma: Southwest Oncology Group Protocol S9911". Blood, 2003. Vol 102: 1606-1612.
17. M S Czuczman. "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". Journal of Clinical Oncology, 2004. Vol 22; 4711-4716.

18. J D Hainsworth. "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". *Journal of Clinical Oncology*, 2005. Vol 23: 1500-1506.
19. R Buckstein. "What is remission in follicular lymphoma and what is its relevance?" *Best Practice & Research Clinical haematology*, 2005. Vol 18: 27-56.
20. R I Fisher. "New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma" *Journal of Clinical Oncology*, 2005. vol 23: 8447-8452.
21. M K Gandhi. "Follicular lymphoma: time for a re-think?". *Blood Reviews*, 2005. Vol 19: 165-178.
22. W Hiddemann. "Treatment strategies in follicular lymphomas: current status and future perspectives". *Journal of Clinical Oncology*, 2005. Vol 23: 6394-6399.
23. A Z S Rohatiner. "Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma". *Journal of Clinical Oncology*, 2005. Vol 23: 2215-2223.
24. J D Hainsworth. "Maximizing therapeutic benefit of rituximab maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network". *Journal of Clinical Oncology*, 2005. Vol 23: 1088-1095.
25. M Ghilmini. "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. vol 103: 4416-4423.
26. C Buske. "Current status and perspective of antibody therapy in follicular lymphoma". *Haematologica*, 2006. Vol 104-113
27. R Forstpointner. "The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FMC) 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. Vol 104: 3064-3071.
28. T E Witzig. "Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled Ibritumomab tiuxetan radiolimmunotherapy versus Rituximab Immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma". *Journal of Clinical Oncology*, 2002. Vol 20: 2453-2463.
29. T E Witzig. "Treatment with Ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular non-hodgkin's lymphoma". *Journal of Clinical Oncology*, 2002. Vol 20: 3262-3269.
30. L I Gordon. "Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long term follow-up of a phase 1/2 study". *Blood*, 2004. Vol 103: 4429-4431.
31. R J Klasa. "Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen". *Journal of Clinical Oncology*, 2002. Vol 20: 4649-4654.
32. R Weide. "Bendamustine, Mitoxantrone and Rituximab (BMR): a new effective regimen for refractory or relapsed indolent lymphomas". *Leukemia & Lymphoma*, 2002. Vol 23: 327-331.
33. B Seyfarth. "Relapse in common lymphoma subtypes: salvage treatment options for follicular lymphoma, diffuse large cell lymphoma and Hodgkin disease". *British Journal of Haematology*, 2006. Vol 133: 3-18.

34. G Lenz. "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. Vol 104: 2667-2674.
35. E Deconinck. "High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS". *Blood*, 2005. Vol 105: 3817-3823.
36. H C Schouten. "High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP Trial". *Journal of Clinical Oncology*, 2003. Vol 21: 3918-3927.
37. K Van Besien. "Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma". *Blood*, 2003. Vol 102: 3521-3529.
38. A K Gopal. "High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: a multivariate cohort analysis". *Blood*, 2003. Vol 102: 2351-2357.
39. B Seyfarth. "Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: no benefit for early transplants?". *Annals of Hematology*, 2001. Vol 80: 398-405.
40. M Magni. "Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion". *Blood*, 2000. Vol 96: 864-869.
41. S Galimberti. "Quantitative molecular evaluation in autotransplant programs for follicular lymphoma: efficacy of in vivo purging by rituximab". *Bone Marrow Transplantation*, 2003. Vol 32: 57-6.
42. S Seropian. "Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for high-risk non-Hodgkin's lymphoma". *Bone Marrow Transplantation*, 2003. Vol 32: 763-769.
43. T E Tanimoto. "High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma". *Bone Marrow Transplantation*, 2003. Vol 32: 131-137.
44. I F Khouri. "Nonmyeloablative stem cell transplantation for lymphoma". *Seminars in Oncology*, 2004. Vol 31: 22-26.
45. S P Robinson. "Chemo-resistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation". *Blood*, 2002. Vol 100: 4310-4316.
46. R D Faulkner. "BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity and survival in 65 patients". *Blood*, 2004. Vol 103: 428-434.
47. E Morris. "Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma". *Blood*, 2004. Vol 104: 3865-3871.
48. H S Hochster. "Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma: results of the E1496 Phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and The Cancer and Leukemia GroupB". *Blood*, 2005. Vol 106. Abstract 349.
49. M H J Van Oers. "Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in remission induction and maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized Intergroup Clinical Trial". *Blood*, 2005. Vol 106. Abstract 353.

CUADRO 1: FACTORES PRONÓSTICOS

	S.Càligny ⁽⁶⁾	Hiddeman ⁽¹¹⁾	Zinzani ⁽¹²⁾	Hainsworth ⁽¹³⁾	Kaminski ⁽¹⁴⁾	Marcus ⁽¹⁵⁾	Press ⁽¹⁶⁾	Czuczman ⁽¹⁷⁾	Hainsworth ⁽¹⁸⁾
Edad (años)	37% ≥ 60	56	53	65	49	53	50	49	57
LDH alta (%)	21,6	23	20	41	30	26	-----	29	-----
IPI									
1 (0-1) %	49	-----	-----	29	56	44	57	32	-----
2 (2) %	31	-----	-----	36	44	35	35	42	-----
3 (3) %	15	20	-----	32	0	13	6	24	20
4 (4-5) %	5		-----	3	0	2	1	3	
FLIPI									
1 (0-1) %	36	-----	-----	-----	-----	47	-----	45	45
2 (2) %	37	-----	-----	-----	-----		-----	32	35
3 (>3) %	27	-----	-----	-----	-----	47	-----	23	20
Otros datos		Síntomas B Masa tumoral			Sin médula ósea afectada				

CUADRO 2: TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

	Nº	Tratamiento	RC %	SEG (meses)	SLP (%)	Superv. (%)	Datos pronósticos favorables
Hiddeman ⁽¹¹⁾	428	CHOP R-CHOP	17 20	18	----	87 (3 años) 97 (3 años)	+
Zinzani ⁽¹²⁾	140	FM+R CHOP+R	71 51	19	71 (3 años) 54 (3 años)	94 (3 años)	-----
Hainsworth ⁽¹³⁾	62	RITUXIMAB	37	30	64 (2 años)	65 (3 años)	No
Kaminski ⁽¹⁴⁾	65	BEXXAR	75	61	59 (5 años)	89 (5 años)	++ +
Marcus ⁽¹⁵⁾	322	CVP R-CVP	10 41	30	----	85 (3 años) 89 (3 años)	+
Press ⁽¹⁶⁾	90	CHOP-BEXXAR	69	27	81 (2 años)	97 (2 años)	++ +
Czuczman ⁽¹⁷⁾	38	R-CHOP	87	84	50 (7 años)	----	++ +
Hainsworth ⁽¹⁸⁾	86	R-CHOP/CVP	55	42	62 (4 años)	95 (3 años)	+
Sotat-Céligny ⁽⁶⁾	4.167	----	----	90	----	70 (5 años) 50 (10 años)	-----

CUADRO 3: TRATAMIENTOS DE 2ª LÍNEA

	Solal-Céligny ⁽⁶⁾	Forstpointer ⁽²⁷⁾	Witzig ⁽²⁸⁾	Witzig ⁽²⁹⁾	Gordon ⁽³⁰⁾	Klasa ⁽³¹⁾	Weide ⁽³²⁾
Edad (años)	37% ≥ 60	60	60/57	54	-----	58/54	67
LDH alta (%)	21,6	17/23	-----	-----	-----	-----	-----
IPI							
1 (0-1) %	49	-----	34/46	44	-----	-----	6,25
2 (2) %	31	-----	52/33	21	-----	-----	6,25
3 (3) %	15	-----	6,8/10	12	-----	-----	62,5
4 (4-5) %	5	-----	4,1/2,9	7	-----	-----	25
FLIPI							
1 (0-1) %	36	-----	-----	-----	-----	-----	-----
2 (2) %	37	-----	-----	-----	-----	-----	-----
3 (3 o más) %	27	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Infiltración MO (%)	48	55/49	No o < 25%	No o < 25%	-----	-----	-----
2 o más ttos. (%)	-----	47/34	Mediana de 2 ttos.	Mediana de 4 ttos.	Mediana de 2 ttos.	-----	-----

CUADRO 4: TRATAMIENTOS DE 2ª LÍNEA

	Nº.	Tratamiento	RC %	Seguimiento (meses)	SLP (mediana)	Supervivencia
Forstpointer ⁽²⁷⁾	147	R-FCM FCM	33 13	18	16 meses 10 meses	73% 2 años 53% 2 años
Witzig ⁽²⁸⁾	143	Zevalan Rituximab	30 16	----	14,2 meses 12,1 meses	similar
Witzig ⁽²⁹⁾	57	Zevalan, resistentes a Rituximab	15	----	TTF 6,8 meses	----
Gordon ⁽³⁰⁾	51	Zevalan	29	28,5	12,6 meses	24% de los respondedores: > 3 años
Klasa ⁽³¹⁾	47 44	CVP Fludarabina	52 64	42	9,1 meses 11 meses	44 meses 57 meses
Weide ⁽³²⁾	20	Bendamustina Mitoxantrone Rituximab	34	7	Duración de la respuesta 1-21 meses	----

CUADRO 5: TPH AUTÓLOGO

	Solal-Céigny ⁽⁶⁾	Lenz ⁽³⁴⁾	Deconminck ⁽³⁵⁾	Schouten ⁽³⁶⁾	Van Besian ⁽³⁷⁾	Gopal ⁽³⁸⁾
Edad	37% ≥ 60 años	49	50 / 51	48	49	46/49
LDH alta (%)	21,6	22,5 / 34,3	32 / 24	----	21 / 29	41 / 17
Síntomas B (%)	19	38,9 / 33,3	----	23	25 / 30	----
IPI						
1 (0-1) %	49	62,5 / 54,4	----	----	----	4 / 8
2 (2) %	31	28,6 / 38,8	----	----	----	56 / 63
3 (3) %	15	9,2 / 7,1	----	----	----	41 / 16
4 (4-5) %	5	----	----	----	----	0 / 0
FLIPI						
1 (1) %	36	----	28,7 / 30,2	----	----	----
2 (2) %	37	----	38,7 / 46,5	----	----	----
3 (3 o más) %	27	----	32,6 / 23,3	----	----	----

CUADRO 6: TPH AUTÓLOGO

	N°.	Tratamiento	Mediana Seguim. años	SLP (%)	SLE (%)	Superviven. (%)	Mortalidad Tóxica	Neo 2 (%)
Lenz ⁽³⁴⁾	307	CHOP-IFN CHOP-ATPH	4,2	33,3 *,& 64,7	-----	84	< 2,5%	0
Deconminck ⁽³⁵⁾	172	CHOP-IFN CHOP-ATPH	5	-----	48* 60	82	0	11,6
Schouten ⁽³⁶⁾	140	QUIMIO TPHpurga TPH sin purga	5,7	15 58 51	-----	50	0 13,6 8,3	0
Van Besian ⁽³⁷⁾	904	176 TPH alo 131 ATPH purga 597 ATPH no purga	3 4 3,5	-----	45 39 31	51 62 55	30 14 8	5 ^(a) 9 ^(a)
Gopal ⁽³⁸⁾	125	ATPH Radioim QT. ATPH quimio	> 5 años	48* 29	-----	67* 53	3,7 11	7,4 6,1

(*) Significación estadística
(&) Sobretoedo en FLIPI alto
(a) Mortalidad

CUADRO 7: TPH ALOGÉNICO

	N°. (LBG)	Edad (mediana)	Acondicionamiento	MRT. (%)	EICH-a	EICH-c	Seguimiento mediana meses	SLE/SLP	Supervivencia
Senopian ⁽⁴²⁾	28 (7)	50	BEAM o CFS-JCT o Flu-Busulfan	19	II-IV 26 %	Extensa: 87 %	38	57 %	58 %
Tanimoto ⁽⁴³⁾	20 (9)	49	Fludarabina (+) CFS o Bu o MF o 2CDA	25	35 %	75 %	12	70 %	70 %
Khouri ⁽⁴⁴⁾	49 (20)	55	Rituximab + Fludarabina + CSF	8,1	20 %	36 %	19	85 %	79 %
Robinson ⁽⁴⁵⁾	188 (52)	40	Fludarabina (+) CFS o Bu o MF	34 (2 años)	37 %	17 %	9,4	----	50 % (2 años)
Faulkner ⁽⁴⁶⁾	65 (28)	45,6	BEAM + Alemtuzumab	13,3	I-II 17 %	Limitada: 17 %	17	54 %	63 %
Morris ⁽⁴⁷⁾	88 (41)	48	Fludarabina + Melfalan+ Alemtuzumab	11	15 %	6,8 %	36	65 %	78 %

CUADRO 8: INFUSIÓN DE LINFOCITOS DE DONANTE (ILD)

	Número	Respuesta (n°)	Dosis
Senopian ⁽⁴²⁾	6 (*)	4	CD3: 5 x 10 ⁷ / 1 x 10 ⁸
Khourri ⁽⁴⁴⁾	5 (*)	??	CD3: 1 x 10 ⁷ / 1 x 10 ⁸
Robinson ⁽⁴⁵⁾	14	10	----
Faulkner ⁽⁴⁶⁾	13 (*)	5 (&)	5 x 10 ⁶ 1 x 10 ⁷ y escalada
Morris ⁽⁴⁷⁾	17	7	1,1 x 10 ⁷

(*) Junto a otros tratamientos
(&) 3 de 3 con EMR

PROTOCOLO DE LINFOMA FOLICULAR

HOSPITAL DONOSTIA
Osakidetza / Servicio vasco de salud
Pº Dr. Beguiristain s/n.
20014 Donostia-San Sebastián

Coordinador Julián Marín
Servicio de Hematología Clínica

Marzo 2007

Diseño y maquetación:
Unidad de Comunicación

Depósito Legal: SS-1440/06