



Protokoloa

LINFOMA FOLIKULARRA

Donostia Ospitalea

29

LINFOMA FOLIKULARRA

2006ko berrikuspena

AURKIBIDEA

1. Sarrera	5
2. PETen erabilgarritasuna linfoma folikularren azterketan	5
3. Faktore pronostikoak	6
4. Lehen lerroko tratamendua	7
4.1. Hasierako estadioak	7
4.2. Estadio aurreratuak	7
4.2.1. Tratatzeke egokiespenak	7
4.2.2. Kimioterapiako tratamenduak	8
4.2.3. Mantentze-tratamendua	13
5. Bigarren lerroko tratamendua	15
6. Guraso hematopoietikoen transplante autologoaren (GHTAren) emaitzak	18
6.1. GHTA lehenengo gutxitze osoan	18
6.2. GHTA 2. lerroko tratamendu gisa	19
6.3. Purgak duen erabilgarritasuna	21
7. Transplante alogenikoa	22
8. Iruzkinak eta ondorioak	25

1. SARRERA

Linfoma folikularren tratamendua da neoplasia hematologikoen eremuan eztabaidarik gehien sortzen duen alderdietako bat. 9 urte baino gehiagoko medianak dituzten gaixoen biziraupen altua dela-eta, oso zaila da terapeutika berriak baloratzea.

Kimioterapia konbentzionalari eta intentsifikazio-tratamenduei gehitutako erradioisotopodun immunokonjugatuak eta antigorputz monoklonalak agertu ondoren, ahalegindu behar da dauden terapeutikak birkokatzen.

Eguneratze honetan, azken 6 urteetan argitaratutako 6 berrikuspen eta 41 lan hautatu ditut, gaixo-talde honen tratamendu-protokoloa eguneratzeko. Halako gaixoak 30-35 bat dira urtean gure ospitalean.

Material bibliografikoa Medline-ko azken 6 urteetako bilaketa batean eta artxibo bibliografiko pertsonalean lortu da. Aztertutako lan gehienek, gainera, gradu baxuko beste linfoma batzuk ikertzen dituzte, eta, nagusiki, linfozito txikien linfoma hedatsua.

2. PETen ERABILGARRITASUNA LINFOMA FOLIKULARREN AZTERKETAN

Gaur egun guztiz frogatua dago PET erabilgarria dela Hodgkin-en gaixotasuna eta B motako zelula handien linfoma hedatsuak ikertzeko. Linfoma folikularren kasuan, berriz, ez da hain erabilgarria, eta ez dago argi hala denik beste linfoma mingabeen kasuan ere.

Burton eta Linch-ek berriki berrikusi dute gaia ¹. Berrikuspen horretan % 87ko sentikortasuna aipatzen duten lanak jasotzen dituzte, % 100eko espezifikotasunarekin, eta OTArekin baino lesio gehiago detektatu dira linfoma folikularren kasuan. Aipatutako lanek argi uzten dute ez duela erabilgarritasunik beste linfoma mingabeen kasuan.

PETen errendimendua handiagoa da gongoil periferikoetan edo bularraldeko gongoiletan, sabelalde eta pelbisekoetan baino.

Gomendatzen da PET erabiltzea I. edo II. estadioetako kasuetan, horietan inplikazio terapeutikoak izan baititzake. Ez da gomendatzen, ordea, beste linfoma mingabeetarako, ezta linfoma folikularren tratamenduari emandako erantzuna baloratzeko ere, negatibo faltsuen tasa altua delako.

PETek minbizian duen balioari buruz Frantzian egindako berrikuspen zabal batean ², isotopoaren finkapena zelulen ugalketa-indizearekin oso lotuta dagoela baieztatzen da. Horregatik, positibotasun-tasa handiagoa da gradu altuko linfometan gradu baxukoetan baino. Hala eta guztiz ere, atzematea murrizteak ez die eragiten linfoma folikularrei, baina bai, ordea, gradu baxuko linfomen beste aldaerei.

Berriki argitaratutako lan batean, linfoma folikularretan PET erabiltzearen aldekoago diren emaitzak azaltzen dira ³. Azterketa horretan, PETek % 94ko sentikortasuna erakutsi zuen, eta % 100eko espezifikotasuna, linfoma folikularren estadiajearen. Emaitzak nabarmen okerragoak izan ziren linfoma marjinalaren eta linfozito txikien linfomaren kasuan. Lan honen datu interesgarri bat izan zen "SUV" (Standard Uptake Value) izeneko balioa nabarmen

altuagoa izan zela eraldatutako limfomaren kasuetan. Eta PET erabilgarria izan zen lan honetan, bai erantzuna baloratzeko baita gaixoberritzeak detektatzeko ere.

PET limfometan erabiltzeari buruz berriki egindako metaanalisibatek (854 gaixo eta 3.658 lesio biltzen ditu) % 90,9ko sentikortasun globala erakutsi zuen, % 10,3ko positibo faltsuen tasarekin ⁴. Ikerketa honetan limfoma-motak ez dira bakoitza bere aldetik aztertzen.

Hodgkin-en gaixotasunaren berrikuspenean ⁵ adierazi bezala, lan gutxitan jartzen da harremanetan PETaren positibotasuna erasanaren egiaztapen histologikoarekin, eta horrek zaila egiten du emaitzak interpretatzea.

3. FAKTORE PRONOSTIKOAK

Limfoma folikularretan faktore pronostikoak identifikatzeko asmoz, *Sokal Celigny*-k ⁶ 4.167 gaixok diagnostikatzeko unean zituzten ezaugarriak bildu zituen, 1985 eta 1992 bitartean. Gaixo bizien 7,5 urteko jarraipenaren mediana egin ondoren, eta aldagai bakarreko eta aldagai anitzeko analisisia egin ondoren, 5 faktore pronostiko negatibo hautatu zituen bizi-raupenari dagokionez: 60 urte baino gehiago izatea, Ann Arbor III. eta IV. estadioetan egotea, hemoglobina-tasa 12 gr/dl-z azpikoa izatea, erasandako 4 gongoil-area baino gehiago egotea, eta LDH tasa altua izatea.

Halako faktoreekin IPI (nazioarteko indize pronostikoa) baino erabakigarriagoa den indize bat sortu zuen, eta FLIPI deitu zion –Follicular Lymphoma International Prognostic Index, limfoma folikularrei zegokielako. Taulak hiru paziente-taldeak biltzen ditu.

Taldea	Faktore-kop.	pazienteen %	BO 5 urtera	BO 10 urtera
Arrisku txikia	0-1	%36	%90	%70
Arrisku ertaina	2	%37	%77	%50
arrisku handia	3 edo gehiago	%27	%52	%35

I. koadroa

Aurreko lan berean ⁶, eta emaitzak berresteko asmoz, beste serie batzuetako 917 pazien-teri aplikatu zitzairen indizea, eta emaitzak antzekoak izan ziren.

Limfoma folikularrek erasandako paziente asko modu intentsiboan tratatzen direnez lehen gaixoberritzea edo progresioa gertatzean, FLIPI indizeak paziente-talde honetan izan deza-keen erabilgarritasuna ⁷ baloratu zuen Bartzelonako Ospitale Klinikoko Montoto doktoreak.

Horretarako, hasierako erantzunaren ondoren (gutxitze osoa, GO, 50 kasutan eta RP 53an), berriz gaixotu edo gaixotasunaren progresioa egon zen 103 pazienteek osatutako talde bati aplikatu zion FLIPI indizea. Gaixoberritzea/progresioa gertatu ondorengo 5. urtean talde-aren biziraupena % 55ekoa zen. Berriz gaixotzean edo gaixotasunaren progresioa gertatze-an FLIPI indizea honela banatuta zegoen: pronostiko onekoak % 39, tarteko pronostikoko-ak % 24 eta pronostiko txarrekoak % 37. 5 urtera, talde hauen biziraupena % 85, % 79 eta % 28koa izan zen, hurrenez hurren ($p < 0,0001$). Aldagai anitzeko analisisian aldagairik garrantzitsuenak tumore-masa, B sintomak eta FLIPI indizea izan ziren.

4. LEHEN LERROKO TRATAMENDUA

4.1. HASIERAKO ESTADIOAK

I. edo II. estadioetan dauden gaixo gutxi horien kasuan, erradioterapiak % 79 eta % 62ko biziraupena lortzen du, hurrenez hurren, 5 eta 10 urtera, % 56 eta % 41eko GGBarekin. Tratamendu estandarra erasandako zonetan erradioterapia ematea da. FLIPI altua edo tumore-masarik egonez gero, kimioterapiarekin hasiko da, eta, ondoren, erradioterapiarekin jarraituko da.⁸

Gaiari buruz duela gutxi egindako beste berrikuspen batean ere erradioterapia azaltzen da aukerako tratamendu gisa paziente horien kasuan.⁹

4.2. ESTADIO AURRERATUAK

4.2.1. Tratatzeko egokiespenak

Egoera honetan dauden pazienteak sendatzeko tratamendurik ez dagoenez, autore batzuek hasierako tratamendua atzeratzearen aldekoak dira, betiere paziente-talde hautatuetan.

Zentzu honetan, talde ingeles batek oso lan interesgarria argitaratu zuen 2003an: Kloranbuzil berehala ematea eta ezer ez ematea alderatu zuten, estadio aurreratueta gradu baxuko limfomak zituzten sintomarik gabeko pazienteetan gaixotasunaren progresioaren datuak egon arte.¹⁰

Azterketa honetako gaixoei III. edo IV. estadioetako limfoma folikularrak zituzten, eta diagnostikatzeko unean ez zuten hurrengo ezaugarrietako bat bera ere: pruritoa, B sintomak, progresio orokorraren zeinuak aurreko hiru hilabeteetan, bizia arriskuan jartzeko moduko erasan organikoa, zitopeniak eragiten dituen hezur-muinaren infiltrazioa (Hb tasa < 10 gr/dl, 3.000/mm³ baino gutxiagoko leukopenia, 100.000/mm³ baino gutxiagoko plaketak), hezurretako lesio lokalizatuak (haustura patologikoen arriskuagatik), giltzurrunetako infiltrazioa eta gibela makroskopikoki erasana egotea. Tumore-masa egotea ez zen hartu irizpide baztertzailatzat isolatuta zegoenean.

Irizpide horiek erabiliz, 44 zentro ingelesetako 309 paziente hartu zituzten; haietako 158k Kloranbuzil hartu zuten berehala (0,2 mg/kg/24 h), eta 151 tratatu gabe gainbegiratu zituzten. Talde horretako pazienteen gaixotasunak aurrera egitean hainbat tratamendu jarri zitzaizkien, betiere sendagilearen irizpidearen arabera.

16 urteko jarraipen-medianaren ondoren, ez zen alderik egon ez biziraupen orokorrean (5,9 urteko mediana Kloranbuzilaren taldearen kasuan eta 6,7 urtekoa behaketa-taldearen kasuan) ezta biziraupen espezifikoan ere (9 eta 9,1 urte, hurrenez hurren). Biziraupen espezifikoan limfomak eragindako heriotza edo tratamendua gertakaritzat hartu ziren.

Aldagai anitzeko analisisan 60 urte baino gutxiago izatea, GJA 20tik azpikoa izatea eta III. estadioa izan ziren faktore pronostiko positiboak.

Behaketa-taldeari dagokionez, jarraipeneko 10 urtera 19 gaixo (% 12,5) bizirik zeuden, inongo tratamendurik hartu gabe. 10 urtera tratamendurik behar ez izateko probabilitatea % 19koa izan zen (% 40koa 70 urtetik gorako kasuan, eta % 16koa 70 urtez azpiko kasuan).

Behaketa-taldean, pazienteen % 73ri kimioterapia eman zitzaizen, 2,6 urteko mediana batean, eta talde honetako 26 gaixo (% 17) beste arrazoi batzuk direla-eta hil ziren, kimioterapiarik jaso gabe. Talde horretako pazienteek, gainera, Kloranbuzil hasieratik jaso zutenek baino geroago behar izan zuten bigarren tratamendua.

Globalki 36 neoplasia sekundario gertatu ziren, haien artean 3 leuzemia akutu, eta ez zen alderik egon bi taldeen artean.

Nabarmentzekoa da 3 kasutan bakarrik galdu zela jarraipena gaixo-serie honetan, jarraipena oso-oso luzea izan arren.

Italiako Hematologia Elkartearen Gidak gomendatzen du hasiera batean terapeutikarik ez ematea III. eta IV. estadioetan hautatutako gaixoei, baina kasu honetan hautaketa-irizpideak nabarmen murriztaileagoak dira aurreko lanean baino, terapeutika-abstentziotik kanpora uzten baititu hainbat irizpide direla-eta tumore-masa altua erakusten duten pazienteak.⁸ Gauza bera gertatzen da GELA taldearekin; kasu honetan, gainera, beste irizpide batzuk erabiltzen dituzte "tumore-masa altua" definitzeko.⁹

4.2.2. Kimioterapiako tratamenduak

Iaz lan oso interesgarri bat argitaratu zuen Gradu Baxuko Linfomen Alemaniako Taldeak¹¹. Lan horretan, III. eta IV. estadioetako gradu baxuko linfoma folikularrak zituzten 428 gaixo ausaz banatu ziren CHOP (205 gaixo) eta CHOP-Rituximab (223 gaixo) aukeren artean.

B sintomak edo tumore-gaixotasuna zituzten III. eta IV. estadioetako gaixoak ziren (7,5 cm baino gehiagoko mediastinoko erasana edo 5 cm baino gehiagoko tumore-masak edo hematopoiesiaren erasana eta Hb 10 g/dl baino txikiagoa, neutrofiloak $< 1.500/\text{mm}^3$, plaketak $< 100.000/\text{mm}^3$ edo gaixotasunaren progresioa). Kasuen % 20an IPI 3 baino altuagoa zen.

Adin-mediana 56 urtekoa zen.

R-CHOP eman zen kasuetan, hutsegite terapeutikoa gertatu arteko denbora luzatu egin zuen, eta % 60 murriztu zen haren arriskua. Erantzun-tasa globala hau izan zen: % 96koa R-CHOPekin, eta % 90ekoa, aldiz, CHOPekin ($p = 0,01$). GOen tasa % 20koa izan zen, % 17aren aurrean.

18 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, R-CHOPen taldearen biziraupena nabarmen hobe izan zen ($p = 0,016$), 6 heriotza egon baitziren talde horretan, eta 13, berriz, CHOPen taldean lehenengo hiru urteetan. Bai erantzunaren iraupena eta bai hutsegite terapeutikoa gertatu arteko denbora handiagoak izan ziren R-CHOPen taldean. Hobekuntzak IPIaren talde guztiei eragin zien.

Kontrako eragin nagusia mielogutxitzea izan zen. Neutropenia larria ohikoagoa izan zen R-CHOP taldean (% 63 vs % 53, $p = 0,01$). Infekzio larrien tasa antzekoa izan zen bi taldeetan (% 5 vs % 7).

2004. urtean, Zinzanik Fludarabina eta Mitoxantrone (FM) CHOPekin alderatu zituen, linfoma folikularrekiko eraginkortasunari zegokionez.¹² Gainera, Rituximab gehitu zuen, aurreko eskemekin GO bcl-2 negatiborik lortzen ez zuen kasuetan.

72 paziente sartu ziren FM adarrean, eta 68 CHOP adarrean; adina-medianak 52 eta 54 urtekoak ziren, hurrenez hurren. II.-IV. estadioetako pazienteak ziren. FM taldeko % 18k eta CHOP taldeko % 23k LDH tasa altua zuen (FLIPI argitaratu zen lanean ⁶ % 21,6koa zen).

FM kimioterapiaren ondoren, % 68ko GO lortu zen; CHOPEkin, berriz, % 42koa ($p = 0,003$). GO bcl-2(-)aren tasa % 39koa izan zen FMrekin, eta % 13koa CHOPEkin ($p = 0,001$).

Rituximab gehitzean, amaierako GO bcl-2 (-)aren tasa % 71koa zen R-FMrekin, eta % 51koa R-CHOPEkin ($p = 0,01$).

19 hilabeteko jarraipen-medianarekin, ez zen alderik egon biziraupen orokorrari (BO) eta progresiorik gabeko biziraupenari (PGB) dagokienez. Ez da infekzioek eragindako heriotza-tasaren berririk ematen, eta neutropenia-tasa antzekoa izan zen bi taldeetan.

Hainsworth-ek ¹³ ere lan interesgarri bat argitaratu zuen, limfoma mingabeek erasandako adin handiko gaixoen kasuan Rituximab-en erabilgarritasuna baloratzuz. Lan horretan 65 urteko adin-mediana duten 62 paziente biltzen ditu, 38 limfoma folikularrekin eta 24 linfozito txikien limfomekin. Gaixoen ezaugarri pronostikoei dagokienez, % 35ek IPI altua edo ertaina/altua zuten (% 20 besterik ez ziren FLIPI indizearen lanean ⁶). % 65ek IPI baxua edo ertaina/baxua zuten (% 80 ziren FLIPI indizearen lanean ⁶). Argi dago, beraz, pronostiko txar argi zuten pazienteak zirela.

Paziente-talde horri 375 mg/m² Rituximab eman zitzaion 7 egunez behin, 4 dosi guztira. Erantzun objektiboa edo gaixotasun egonkorra gertatu ziren kasuetan ere, pazienteek eskema bera jaso zuten 6 hilabetez behin, 4 ziklotan gehienez ere.

Gaixoen % 97k lehen 4 zikloak amaitu zituzten, eta % 58k (36 pazienteek) 4 mantentze-zikloak amaitu zituzten. 4 lehenengo zikloekin % 7ko BG, % 40ko BGP eta % 45eko gaixotasun egonkorra lortu zituzten. Mantentze-ziklo baten edo gehiagoren ondoren lortutako erantzunik onena % 37ko BG, % 37ko BGP, % 18ko gaixotasun egonkorra eta % 8ko progresioa izan zen Linfoma folikularren eta linfozito txikien limfomen kasuan antzekoa izan zen erantzun-tasa. IV. estadioetan, berriz, tasa hori okerragoa izan zen, baina ez zuen jasan IPIaren eraginik.

Progresiorik gabeko biziraupenaren (PGBren) mediana aktuariala 34 hilabetekoa izan zen, 30 hilabeteko batez besteko jarraipena egin ondoren. PGB % 69koa eta % 64koa izan zen urtebetara eta 2 urtera, hurrenez hurren.

Toxikotasunari dagokionez, 2 gaixok 3-4 gradu toxikotasuna erakutsi zuten lehenengo dosiarekin: batek dardarak eta bularraldeko mina izan zituen, eta ikerketatik kanpo utzi zuten; besteak tratamenduarekin jarraitu ahal izan zuten.

2005ean ZBPK eta R-ZBPK limfoma folikularretan izandako emaitza konparatiboak argitaratu ziren 15. Paziente guztiek III. eta IV. estadioetako limfoma folikularrak zeuzkaten. % 47k FLIPI indize altua zuen (FLIPI indizearen lanean, berriz, % 27 besterik ez ziren). IPIa altua edo altua/ertaina zen % 24an (FLIPI indizearen lanean % 20koa) eta LDH altu zegoen % 26an (% 21ean besterik ez FLIPI indizearen lanean).

322 pazientetatik, 162k 8 R-ZBP ziklo jaso zituzten, eta 159k ZBP. Erantzunen eta GOen tasa globalak % 81 eta % 41ekoak izan ziren R-ZBPrekin, eta % 57 eta % 10ekoak ZBPrekin ($p < 0,0001$). 30 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, R-ZBPrekin tratatutako pazienteek 32 hilabeteko denbora-mediana izan zuten progresioa gertatu arte, eta 15 hilabetekoa ZBPrekin tratatutakoek ($p < 0,0001$).

Hutsegite terapeutikoa gertatu arteko denbora-mediana 27 hilabetekoa izan zen R-ZBPrekin, eta 7 hilabetekoa ZBPrekin ($p < 0,0001$). Ez zen alderik egon biziraupenari dagokionez: % 85ekoa izan zen ZBP taldearen kasuan eta % 89koa R-ZBPren kasuan ($p = 0,2$). Toxikotasunean ere ez zen alderik egon.

CHOPekin eta Rituximab-ekin tratatutako gaixoen jarraipenik handiena egiten duen lana Czuczman-ek ¹⁷ 2004an argitaratutakoa da. Bertan, gradu baxuko linfomak dituzten 38 pazienteren tratamenduaren emaitzak jasotzen dira, 29 aurretik tratatu gabeak eta gainerakoak 4 tratamendu baino gutxiago jasotakoak.

38 pazienteetatik, 8 Internacional Working Formulation (IWF) delakoaren A taldekoak ziren, 16 B taldekoak, 13 C taldekoak eta 1 D taldekoa. Adin-mediana 49 urtekoa zen, eta, faktore pronostikoei dagokionez, 9k (% 24k) FLIPI altua zuten (% 27 ziren FLIPI indizearen lanean). % 27k IPI altua edo ertaina/altua zuten (% 20k FLIPI indizearen lanean).

Pazienteek 6 CHOP ziklo jaso zituzten, 2 infusio Rituximab 1. zikloaren aurretik, infusio bat 3. eta 5. zikloen aurretik eta 2 infusio 6. zikloaren ondoren. Erantzunen tasa globala 100ekoa izan zen, % 87 GO edo BGu. Hutsegite terapeutikoa gertatu arteko denbora-mediana 82,5 hilabetekoa izan zen, eta erantzun-iraupenaren mediana 83,5 hilabetekoa.

bcl-2 (+) ziren 8 pazienteetatik, 7 negatibizatu ziren, eta horietatik 3k eutsi egiten diote erantzunari. 16 pazienteek gutxitze-egoeran jarraitzen dute, tratamendutik 6-9 urte igaro ondoren. Progresioa gertatu arteko denbora-mediana 83,5 hilabetekoa izan zen FLIPI ego-kia zuten gaixengan, eta 30 hilabetekoa FLIPI indizearen 3 faktore zituztenengan.

Hainsworth-ek 2005ean argitaratutako beste lan bat ere jaso dut. Bertan, Rituximab eta CHOP edo ZBP era sekuentzialean emandako tratamenduaren emaitzak azaltzen dira, adinean aurrerago dauden pazienteetan ¹⁸. 57ko adin-mediana duten 86 gaixo aztertzen dira, II.-IV. estadioetako linfoma folikularrekin. Ez dira kanpoan uzten erradioterapiarekin bakarrik tratatutako gaixoak. % 20k IPIren 3 faktore pronostiko negatibo edo gehiago zituzten (FLIPI indizearen laneko kopuru bera).

Pazienteek 4 dosi Rituximab hartu zituzten, astero bana, eta, ondoren, 3 ziklo CHOP edo ZBP. CHOPen ordeztu ZBP eman zitzaizen bihotzeko arazoak edo "ahuleria orokorra" zituzten gaixoei. Kimioterapiaren ondoren, 2 dosi Rituximab gehiago eman zitzaizkien.

Gutuz desagertu ziren kasuen tasa % 55ekoa izan zen. 42 hilabeteko jarraipen-medianarekin, PGB % 71 eta % 62koa izan zen 3 eta 4 urtera, hurrenez hurren. 3 urterako biziraupena % 95ekoa izan zen. Ez da toxikoek eragindako heriotza-tasarik jasotzen, baina gaixoen % 53k 3. edo 4. graduako leukopenia izan zuten, eta % 7k neutropenia eta sukarra.

2005. urtean argitaratu zen lehen tratamendu gisa Tositumomab (Bexxar[®]) hartu zuten 65 pazienteek osatutako serie bat ¹⁴. III. edo IV. estadioetako 65 pazienteren multzoa zen, hezur-muinaren infiltraziorik gabe edo % 25 baino infiltrazio txikiagoarekin, neutropenia edo tronbopeniarik gabe eta 2 cm-tik gorako diametroa duen lesio batekin gutxienez. Adin-mediana 49 urtekoa zen; % 44k IPIren 2 edo 3 faktore negatibo zituzten (% 64 ziren FLIPI indizearen lanean), eta % 56k IPIren faktore bakarra zuten (% 36 ziren, aldiz, FLIPI indizearen lanean).

Pazienteen % 95ek erantzun motaren bat izan zuten, eta % 75 BGN sartu ziren. GOan sartutako gaixoen % 80ren kasuan, bcl-2 berrantolaketa negatibizatu egin zen, PCR bidez. 5,1 urteko jarraipen-mediana baten ondoren, PGB –progresiorik gabeko biziraupena– % 59koa

izan zen. Gaixoberritzeen urteko tasa murriztuz joan zen pixkanaka: % 25 lehen urtean, % 13 bigarrenean, % 12 hirugarrenean eta % 4,4 laugarrenetik aurrera. BGn sartutako 57 pazienteetatik 40k egoera horretan jarraitzen dute.

Neutropeniaren eta tronbopeniaren (biak ere 3.-4. graduak) iraupen-mediana 22 egunekoak izan zen. Pazienteen % 13k hipotiroidismoa izan zuen. Hezur-muinaren infiltraziorik edo tumore-masarik egotea faktore pronostiko negatiboak izan ziren.

O.W.Press-ek 2003an argitaratutako lana ere interesgarria izan zen: II. estadioko linfoma folikularrak tumore-masarekin edo III. edo IV. estadioetako linfoma folikularrak zituzten 90 pazienteek CHOP jaso zuten, eta, ondoren, Tositumomab¹⁶. Adin-mediana 50 urtekoa izan zen, eta % 7k IPI altua edo ertaina/altua zuten (% 20 ziren horrelakoak FLIPI indizearen lanean). Hezur-muinaren infiltrazioa zuten gaixoak ez zituzten kanpoan utzi.

CHOP eta Tositumomab-ekin % 57ko GO eta % 12ko BGu lortu zituzten. CHOP soilarekin % 27ko GO lortu zuten. 2,3 urteko jarraipen-medianaren ondoren, PGB % 81ekoa izan zen 2 urtera, eta biziraupena % 97koa.

4. graduko neutropenia- eta tronbopenia-tasak % 5 eta % 2koak izan ziren, hurrenez hurren, Tositumomab-en ondoren. Jarraipenean zehar, sindrome mielodisplasiko bat eta bularreko minbizi bat izan zituzten. Pazienteen % 7k TSH maila altuak izan zituzten, baina hipotiroidismoaren zeinu klinikorik azaldu gabe.

Aipatutako gaixoen serieetan lortutako emaitzak aztertzeko eta alderatzeko asmoz, erkatu egin ditut, alde batetik, faktore pronostikoak haien artean eta SOLAL-Cèligny-ren lanarekin⁶ (2. koadroa), eta, bestetik, emaitza terapeutikoak (3. koadroa).

Gogoratu, lehenik eta behin, Solal-Cèligny-ren lanean 4.167 gaixo biltzen direla, estadio guztietako linfoma folikularrekin eta ager daitezkeen faktore pronostiko guztiekin. Berez, a priori gaixo-talde horrek indize pronostikoen banaketa nabarmen hobea izan beharko luke kimioterapia-tratamenduak jasandako gaixoen serieek baino, linfoma aurreratuak izaten baitira azken serie horiek normalean.

1. **koadroan** erakutsi bezala, Solal-Cèligny-ren⁶ lanarekin lotutako faktore pronostiko negatibo argiak dituen lan bakarra 2002ko Hainsworth-ena da¹³, adina eta LDH tasa nabarmen altuago baitaude eta IPIa —nazioarteko indize pronostikoa— nabarmen desagokiagoa baita. Kontrako muturrean egongo lirateke Kaminski¹⁴ eta Press-en lanak¹⁶, bi horien faktore pronostikoak askoz ere egokiagoak baitira. Gainerako lanek ez dute alde handirik erakusten haien artean edo FLIPI indizearen lanarekin⁶. Czuczman-en lanean¹⁷, adina nabarmen txikiagoa da, Hiddeman¹¹, Marcus¹⁵ eta Hainsworth-en 2005eko¹⁸ lanek aurrekoek baino faktore pronostiko txarxeagoak dituzte, eta ezin ditut baloratu Zinzani-ren¹² taldearen ezaugarriak.

2. **koadroan** emaitza terapeutikoak biltzen dira, eta lehen aipatutako faktore pronostikoen balorazioa ere bertan azaltzen da.

Oro har, jarraipen-medianak laburregiak dira, biziraupena ondo baloratu ahal izateko. Solal-Cèligny⁶, Czuczman¹⁷ eta Kaminski-ren¹⁴ lanek soilik dituzte bost urteko jarraipen-medianak baino luzeagoak, eta batez ere bi lehenengoenak. Bestalde, Solal-Cèligny-ren lanean antigorputz monoklonalak barne hartzen ez zituzten eskemekin tratatu ziren pazienteak. Biziraupenaren eta PGBren —progresiorik gabeko biziraupenaren— tasak koadroan jasota daude, eta, orain arte aipatutakoaren ildotik, zailak dira baloratzen.

Azpitarratzekoa da alde handiak daudela GO tasei eta biziraupenean duten eraginei dago-kienez.

Hiddeman-en ¹¹ lanean —bertan GO tasak CHOP eta R-CHOPekin baxuagoak dira, biziraupen nabarmen altuagoa izan zuten R-CHOPekin tratatutako pazienteek CHOP soilarekin trata-tutakoek baino. *Zinzani* ¹² eta *Marcus*-en ¹⁵ lanetan, aldiz, GO tasak nabarmen altuagoak dira Rituximab sartzean, baina ez dute eraginik biziraupenean. Jarraipen-medianak ez dira oso desberdinak hiru paziente-talde horien artean.

Aipagarriak dira *Hainsworth*-en 2002ko emaitzak ¹³, pazienteen ezaugarriak direla-eta, eta, baita autore beraren bigarren seriearenak ¹⁸ ere. *Kaminski* ¹⁴ eta *Press*-en ¹⁶ emaitzei dago-kienez, zailak dira baloratzen, pazienteen ezaugarriengatik.

Linfoma folikularren erantzunaren esanahiari begira, interes handikoa da *Buckstein*-en ¹⁹ berrikuspena. Bertan aipatzen da tratamendu bat erabiltzen den lan gehienetan, GO bat lortzea biziraupen hobearekin lotzen dela. Hala eta guztiz ere, hainbat tratamendu alde-ratzen direnean, askotan, ikusi dugun bezala, ez dago zuzeneko harremanik erantzun-tasa-ren eta biziraupenaren artean. Badirudi tratamendu bat erabiltzen denean GO bat lortze-an pronostiko hobearen duten gaixoen talde bat hautatzen dela, baina, hainbat eskema elka-rrekin alderatzean, ez dago linfoma folikularren historia naturala aldatzeko adina eragin-kortasun duen eskemarik.

Aipatu ditudan lan guztietan antigorputz monoklonalak erabiltzen dira linfoma folikularrak tratatzeko, isotopoekin nahiz isotoporik gabe. Antigorputz monoklonalekin biziraupena handitzen dela edo, are gutxiago, pazienteak sendatzen direla frogatzeko ondo ausazkotu-tako ikerketarik ez dagoenez, progresiorik gabeko biziraupena (PGB) ia beti handitu egiten da. Tratamendua behar duten gaixoak behar bezala hautatzea da arazo nagusia, eta trata-menduaren intentsitatea gure pazientearen ezaugarriari ondo egokitzea.

Fisher-ek ²⁰ hainbat alditan lehenengo tratamendu gisa CHOP (1974-1983), PROMACE-MOPP (1988-1994) eta R-CHOP (SWOG 9800) eta CHOP-Bexxar (SWOG 9911), biak 1998-2000 bitar-tean, hartutako linfoma folikular guztien emaitzak aztertu zituen iaz. PGBaren kurbak CHOP eta PROMACE-MOPPekin gainjartzen dira, lau urtera % 46 eta % 48ko zifrekin, hurre-nez hurren. CHOPen eta antigorputz monoklonalen PGBak, aldiz, nabarmen egin zuen gora, % 61 arte. ($p=0,005$). 4 urterako biziraupena % 69koa izan zen CHOPekin, % 76koa PROMA-CE-MOPPekin eta % 91koa CHOP eta antigorputz monoklonalekin ($p<0,001$). Eta faktore pronostikoen arabera doitu arren ere, aldeak mantentzen ziren. Lan horretan, ez da jarraipen-medianarik aipatzen.

Italiako Gidak Rituximab eta polikimioterapia erabiltzea gomendatzen du gaixo-talde horrekin, gehiago zehaztu gabe ⁸. Era berean, erantzuna maila molekularrean baloratze-ko beharra azpitarratzen dute; hala eta guztiz ere, halako teknikek ez dute beti korrela-zio kliniko onik, estandarizatu egin behar dira eta mugak dituzte ¹⁹.

Gandhi-ren ²¹ berrikuspenean ere Rituximab eta polikimioterapia hobesten da aukerako tra-tamendu bezala linfoma folikular aurreratuen kasurako.

A. *Italiano*-k ⁹ gauza bera proposatzen du bere berrikuspenean, baina ez du oso argi Adriamizinen erabilgarritasuna.

Azkenik, *Hiddeman*-ek ²² R-CHOP erabiltzea gomendatzen du halako pazienteekin, eta, beste gaitzen bat egonez gero, Adriamizina ez erabiltzea.

4.2.3. Mantentze-tratamendua

Lehen jasotako tratamenduekin lortutako erantzuna iraunarazteko, Interferon erabili da, eta, berrikiago, baita Rituximab ere.

2005ean, *Rohatiner*-ek metaanálisi bat argitaratu zuen, Interferonak linfoma folikularren tratamenduan duen eraginkortasunari buruz ²³. Horretarako, III. faseko 10 ikerketa aztertu zituen, 1.922 paziente hartuz guztira.

Tratamenduaren hasieran Interferon gehitzeak ez zuen eraginik izan erantzun-tasan. Geroago gehitu zenean, berriz, biziraupena luzatu egin zen, ondoko baldintzak gertatu ziren kasuetan: hasierako kimioterapia baten ondoren eta dosi bakoitzeko 5 milioiko edo gehiagoko dosi batean eman zenean, eta 36 milioiko edo gehiagoko hileroko dosi metatua-rekin. Aztertutako ikerketek ez dituzte erabiltzen beren tratamenduetan ez Fludarabina eta ez Rituximab.

Italiako Gidaren berrikuspenaren ondorioei dagokionez, ez du gomendatzen Interferon mantentze-tratamendu gisa, biziraupena luzatzen ez duelakoan ⁸.

Rituximab mantentzean erabilgarria den ala ez ikusteko, interesgarria da *Hainsworth*-ek 2005ean egindako ikerketa ²⁴.

Argitalpen horretan, linfoma mingabeak (% 70 folikularrak) dituzten 114 pazienteren tratamenduaren emaitzen berri ematen da, 4 aste Rituximab-ekin egon ondoren. Aurreko tratamenduaren ondoren erantzun objektiboa eman edo gaixotasun egonkorra izan zuten pazienteetatik, 90 ausazkotu egin ziren: batzuek Rituximab-ekin jarraitu zuten (astebete-ko 4 ziklo 6 hilabetez behin), eta beste batzuei tratamendua atzeratu egin zitzairen, progresioa gertatu arte. Gaixoei aurrez tratamendua jaso zuten, baina inoiz ez Rituximab. Bi taldeetako pazienteen % 88k IPI baxua edo ertaina/baxua zuten (gainerako % 12k altua edo ertaina/altua). Pazienteen jarraipen-mediana 41 hilabetekoa izan zen.

Progresiorik gabeko biziraupena, PGB, nabarmen luzeagoa izan zen mantentze-taldean (31,3 hilabete vs 7,4 hilabete, $p = 0,007$). Amaierako GOen tasa ere altuagoa izan zen mantentze-taldean. Rituximab-en onuraren iraupena (Rituximab-ekin egindako lehen tratamendutik linfomak aurrera egin eta beste tratamendu bat jaso arte) antzekoa izan zen bi taldeetan (31,3 hilabete vs 27,4 hilabete). Mantentze-taldean pazienteen portzentaje handiagoa egon zen GOan jarraipenean zehar. Biziraupena antzekoa izan zen bi taldeetan: % 72 vs % 68.

Rituximab mantentze-tratamenduan erabilgarria den ala ez baloratzen duen bigarren lana *Ghielmini*-k 2004. urtean argitaratutakoa da ²⁵. Lan horretan, Rituximab (4 dosi astean) jaso eta 12 astera erantzunean edo gaixotasun egonkorrean zeuden 151 paziente ausazkotu egin ziren, 2 hilabetez behin 4 dosi hartzera. Adin-mediana 57 urtekoa zen, eta faktore pronostikoak FLIPI ⁶ indizearen lanekoak baino zertxobait okerragoak.

35 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, gaixotasunik gabeko biziraupena, GGB, 23 hilabetekoa izan zen mantentze-taldean, eta 12 hilabetekoa, aldiz, tratamendurik gabeko taldean. Aldeak handiagoak izan ziren Rituximab hartu aurretik tratamendurik jaso ez zuten gaixoen taldean (19 hilabete vs 36 hilabete), eta, batez ere, hasierako tratamenduari erantzuna eman zion taldean (16 hilabete vs 36 hilabete).

Linfoma folikularren tratamenduari buruzko *Italiako Gida*⁸ idatzi zuen batzordeak uste du jarraipen handiagoa duten ikerketak egin behar direla, Rituximab mantentze-tratamenduan erabilgarria den ala ez baloratzeko.

Buske-ren²⁶ berrikuspenak, komunikazio-laburpen batzuk aipatu ondoren, Rituximab-ek progresiorik gabeko biziraupena (PGB) gehitzen duela baieztatzen du linfoma folikularretan. Hiddeman-ek, berriz, mantentze-tratamenduan erabilgarri izan daitekeela aipatzen du bere berrikuspenean²².

Amerikako Hematologia Elkartearen (ASHren) 2005eko bileran, Hoschter-ek⁴⁸ ECOG eta CALGB taldeen III. faseko saiakuntza baten emaitzak jakinarazi zituen: lehen lerroko tratamendua 6-8 ziklo ZBPrekin egin ondoren, gaixo batzuk ausazkotu egiten ziren, edo mantentze-tratamendua egin Rituximab-ekin (ziklo 1 astean 4 astetan zehar, 6 hilabetean behin 2 urtez), edota behaketan uzten ziren.

Ikerketan Working Formulation-en arabera gradu baxuko (A, B eta C taldeetako) linfomak zituzten 401 gaixo sartu ziren; haietako % 78k histologia folikularra zuten, III.-IV. estadiotan, eta aurretik tratatu gabeak ziren. Haietako % 81 ausazkotu egin ziren, eta indukzio osteko bi adarrak alderagarriak izan ziren, adinari, FLIPI indizeari, tumore-masa altuari, eta ZBPri emandako erantzun-tasari zegokienez.

3 urteko jarraipen-medianaren ondoren, ausazkotu ondorengo progresiorik gabeko biziraupena –PGB– 15 hilabetekoa izan zen behaketa-taldean, eta 61 hilabetekoa mantentze-taldean ($p = 3 \times 10^{-7}$), eta alde horri eutsi zitzaion pazienteak azpitaldeen arabera (alegia, FLIPI indizearen, tumore-masaren edo hondar-gaixotasunaren arabera) aztertzean.

3 urterako biziraupen orokorrari dagokionez ere, nabarmen hobe izan zen: % 92koa mantentze-taldean vs % 83koa behaketa-taldean ($p = 3 \times 10^{-2}$); hala eta guztiz ere, azpitalde-ka aztertzean, diagnostikatzean tumore-masa zuten gaixoen kasuan bakarrik mantentzen zen abantaila, modu esanguratsuan.

2005eko ASHren bilera horretan bertan, Van Oers-ek⁴⁹ EORTCren talde arteko ikerketaren amaierako analisiaren berri eman zuen: birritan ausazkotutako III. faseko saiakuntza bat da, eta bertan Rituximab-en eragina aztertzen da, bai erantzunaren indukzioari eta bai mantentze-tratamenduari dagokienez, linfoma folikular errefraktarioen edo gaixoberritu diren pazienteen kasuan.

Saiakuntzan 1.-3. graduako linfoma folikularra duten 465 gaixo sartzen dira, diagnostikatzean III.-IV. estadia zutenak, eta gehienez ere bi tratamendu-lerro jaso zituztenak, antraziklinarik gabe. Lehenengo ausazkotzean bi aukera hauek egin ziren: CHOPekin egindako indukzio-tratamendu bat vs Rituximab-CHOP, 6 ziklo gehienez. Bi adarrek ezaugarri alderagarriak zituzten. R-CHOP taldearen erantzun-tasa globala nabarmen altuagoa izan zen, BGen kopurua handiagoa izan zelako: % 85 eta % 29 vs % 73 eta % 16, hurrenez hurren ($p < 0,001$).

Indukzioaren ondoren, erantzuna izan zuten pazienteak (334) bigarren ausazkotze batean sartu ziren: edo mantentze-tratamenduarekin hasi ziren, Rituximab-ekin (dosi bat 3 hilabetean behin 2 urtez), edo behaketan utzi ziren.

33 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, 2. ausazkotzearen ondorengo progresiorik gabeko biziraupena, PBG, 51,6 hilabetekoa izan zen mantentze-adarrean, eta 15 hilabetekoa kontrol-taldean ($p < 0,0001$), eta alde horri eutsi egin zitzaion azpitaldeka aztertuz

gero, bai indukzio-tratamenduaren arabera (51,9 hilabete vs 23,1 hilabete R-CHOP taldean, eta 42,2 hilabete vs 11,6 hilabete CHOP taldean) eta baita tratamenduari emandako erantzunaren arabera ere (51,6 hilabete vs 14 hilabete GO lortu zuen taldean, eta 45,4 hilabete vs 15,6 hilabete BGP taldean).

2. ausazkotzearen ondorengo biziraupenari dagokionez, % 85koa izan zen 3 urtera mantentze-taldean, eta % 77koa behaketa-taldean ($p = 0,01$); hala eta guztiz ere, eta azpitalko indukzio-tratamenduaren eta erantzun motaren arabera aztertzean, indukzio-tratamenduaren ondoren BG lortu zuen taldean bakarrik izan zen esanguratsua alde hori.

5. BIGARREN LERROKO TRATAMENDUA

Gratu Baxuko Linfomen Alemaniako Taldeak ²⁷ ausaz alderatu zituen FZM (Fludarabina, Ziklofosfamida eta Mitoxantrone) eta Rituximab-FZM, gradu baxuko linfomak zituzten 147 pazientez osatutako talde batean. % 49 linfoma folikularrak ziren, % 35 mantukoak eta gainerakoak bestelako linfoma batzuk. Linfoma folikularren adin-mediana 60 urtekoa zen. Folikularren % 53k tratamendu bat jaso zuten FZM taldean; portzentajea % 66koa zen R-FZM taldean, eta gainerakoek bi tratamendu edo gehiago jaso zituzten. LDH tasa altua zegoen, % 17 eta % 23an, hurrenez hurren (% 21 zeuden altu FLIPI indizearen lanean (6)). Hezur-muinaren infiltrazioa % 55 eta % 49an agertu zen hurrenez hurren (% 48an *Solal-Cèligny*-ren ⁶ lanean).

R-FZMrekin erantzuna egon zen kasuen % 79an (% 33 BG izan ziren), vs % 58 FZMrekin (% 13 BG). Emaitzak antzekoak izan ziren folikularren taldean eta mantukoetan, baina baxuagoak azken taldean.

Batez besteko 18 hilabeteko jarraipenarekin, 2 urterako biziraupena % 63koa izan zen. Progresiorik gabeko biziraupena, PGB, altuagoa izan zen R-FZM taldean (16 hilabete vs 10 hilabete, $p = 0,03$). Biziraupena ere nabarmen hobe izan zen R-FZM taldean. 2 urtera, R-FZM taldearen % 73 bizirik zegoen, eta FZM taldean, berriz, % 53 besterik ez. Biziraupenaren mediana aktuariala ez zen lortu R-FZM taldean, eta 24 hilabetekoa izan zen FZM taldean ($p = 0,003$).

Linfoma folikularren taldean, progresiorik gabeko biziraupenaren mediana ez zen lortu 3 urtera R-FZM taldean, eta 21 hilabetekoa izan zen FZM taldean. Talde honetan, 2 urterako biziraupena % 90koa izan zen R-FZMrekin, eta % 70koa, aldiz, FZMrekin ($p = 0,09$). Mantuko linfomei dagokionez, zifra horiek % 65 eta % 35 izan ziren, hurrenez hurren.

Ez zen alderik egon bi eskemen artean toxikotasunari dagokionez. Ez da toxikoek eragindako heriotza-tasarik jasotzen. Rituximab eten egin behar izan zen, lehenengo infusioaren ondoren, 4 gaixoren kasuan, alergia-arazoak zirela-eta. Tumore-masak edo mm^3 -ko 2.000 linfozito baino gehiago dituzten gaixoei Ziklofosfamidaren aurrefase bat eman zitzaizen: $200 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$, 3-5 egunez.

2002. urtean, *Th.E.Witzig*-ek ²⁸ linfoma errefraktarioek erasandako edo berrerritzeak izandako 143 paziente ausazkotu zituen: dosi 1 Ibritumomab (Zevalin®) vs 4 dosi Rituximab. Pazienteek 8 g/dl-tik gorako Hb eduki behar zuten, 1.500 granulozito baino gehiago mm^3 -ko eta 150.000 plaketa baino gehiago mm^3 -ko. Gainera, ez zuten hezur-muinaren infiltraziorik eduki behar, edo % 25 baino txikiagoa.

Pazienteen adin-mediana 60 eta 57 urtekoa zen, hurrenez hurren. Linfoma folikularren taldea 55 izan zen Zevalín-en kasuan eta 58 Rituximab-en kasuan. Hauek izan ziren IPIren – nazioarteko indize pronostikoaren – portzentajeak Zevalín eta Rituximab-en kasuetan: IPI baxua: % 34 eta % 46; IPI baxua/ertaina: % 52 eta % 33; IPI altua/ertaina: % 6,8 eta % 10; IPI altua: % 4,1 eta % 2,9; IPI ezezaguna: % 2,7 eta % 8,6. Pazienteek 2 tratamenduko mediana jaso zuten aurrez.

Erantzunen tasa globala % 80koa izan zen Zevalín-en kasuan (% 86koa folikularretan) eta % 56koa Rituximab-en kasuan (% 55ekoa folikularretan) ($p = 0,002$). GOen tasa % 30ekoa eta % 16koa izan zen, hurrenez hurren. Erantzunaren iraupen-mediana 14,2 hilabetekoa izan zen Zevalín-en kasuan, vs 12,1 hilabetekoa kontrol-taldean ($p = 0,6$).

6 hilabete baino gehiagoko erantzun iraunkorrak % 64koak izan ziren Zevalín-en kasuan, eta % 47koak Rituximab-ekin ($p = 0,03$). Berriz tratatu behar izan arteko denbora-mediana ez da lortu Zevalín-en kasuan, eta Rituximab-ekin, berriz, 13,1 hilabetekoa izan zen. Ez zen alderik egon biziraupenari dagokionez, baina ez da zifrarik ematen.

Zevalín-ekin, gaixoen % 32k IV. graduuko neutropenia garatu zuten, eta % 5ek IV. graduuko tronbopenia, 8-9 eguneko iraupenekoak bata nahiz bestea. B linfozitoen tasa muga normalen azpitik jarri zen tratamenduaren 4. astean, eta handik 6 hilabetera igo egin zen. Rituximab-ekin ere jaitsi egin zen 4 astera, baina ez zen muga normaletaraino iritsi 9-12 hilabete bitartean.

Autore berak beste lan batean Zevalín-ek Rituximab-ekiko errefraktarioak ziren pazienteengan duen eraginkortasuna baloratu zuen ²⁹. Errefraktariotasuna gertatzen da astean 4 Rituximab ziklo eman ondoren erantzunik ez dagoenean, edo, bestela, Rituximab-en ondoren progresioa gertatu arteko denbora 6 hilabete edo gutxiago denean.

Serieek 54 urteko adin-mediana duten 57 gaixo aztertzen ditu, denak aurrez oso zabal tratatuak (4 tratamendu batez beste), eta IPI honela banatuta zutenak: % 44k baxua; % 21ek baxua/ertaina; % 12k altua/ertaina; % 7k altua.

Erantzunen tasa globala % 74koa izan zen (GO % 15, BGP % 59). Hutsegite terapeutikoa gertatu arteko denbora-mediana 6,8 hilabetekoa izan zen. Ez da biziraupenaren emaitzarik ematen.

Neutropenia, tronbopenia eta IV. graduuko anemiaren intzidentzia % 35ekoa izan zen (% 100ekoa hezur-muinaren infiltrazioa % 20-25ekoa zenean), % 9koa eta % 4koa, hurrenez hurren. Ez da infekzioak eragindako heriotza-tasarik jasotzen, eta pazienteen % 7 ospitaleratu behar izan zen. Bigarren mailako ondorio ez-hematologikoak Rituximab-en ondorioen antzekoak izan ziren.

2004ko *L.Gordon*-en lana interes handikoa da, Zevalín-en aurrean izandako erantzunen iraupenari dagokionez ³⁰. Ikerketa horretan 51 paziente sartzen dira: % 65 linfoma folikularrekin, % 24 BZHLHrekin (B zelula handien linfoma hedatsuarekin) eta % 11 gradu baxuko beste linfoma batzuekin. Denek bi tratamendu jaso zituzten, batez beste, eta 3,8 urteko biziraupen-mediana zuten, diagnostikoa egin zitzaientetik.

Erantzunen tasa globala % 73koa izan zen (GO % 29, GOu % 22 eta BGP % 22). 28,5 hilabete jarraipen-medianarekin, 63 hilabete erantzun-emaleekin, progresioa gertatu arteko denbora-mediana 12,6 hilabetekoa izan zen, eta erantzunaren iraupenarena 11,7 hilabetekoa. GOan sartu ziren pazienteetan, progresiorik gabeko biziraupenaren –PGBren– eta

erantzun-iraupearen mediana 28,3 eta 27,5 hilabetekoak izan zen. Bederatzi pazienteren (erantzun-emaileen % 24ren) PGB 3 urte baino handiagoa izan zen.

2002an ikerketa ausazkotu bat argitaratu zen; bertan, Fludarabina eta ZBP alderatzen ziren, aurrez tratatutako linfoma folikularretan³¹. Ezaugarri alderagarriak zituzten 47 eta 44 gaixo hartzen zituzten bi talde ziren. Adin-mediana 58 eta 54 urtekoa izan zen.

ZBP klasikoa eman zuten, eta Fludarabina dosia 25 mg/m²/egun izan zen, 5 egunetan. BGOen tasa % 64koa izan zen Fludarabinarekin, eta % 52koa, berriz, ZBPrekin (p = 0,72). 42 hilabeteko jarraipen-medianarekin, PGB 11 hilabetekoa izan zen, vs 9,1 hilabetekoa (p = 0,03). Tratamendurik gabeko biziraupena 15 hilabetekoa izan zen, vs 11 hilabetekoa (p = 0,02), Fludarabinaren alde. Biziraupen-medianak antzekoak izan ziren: 57 hilabetekoa eta 44 hilabetekoa, hain zuzen ere. Ez zen konplikazioek eragindako heriotzarik egon ZBP taldean, eta 3 gaixo hil ziren Fludarabinaren taldean.

Bendamustina, Mitoxantrone eta Rituximab konbinatuz gero oso emaitza onak lortu dira pronostiko txar argia zuen paziente-talde oso txiki batean³².

Lanak 20 paziente aztertzen ditu: gradu altuko 4 linfoma sekundario, 9 linfoma folikular, 3 linfoma linfoplazmozitiko eta 4 leuzemia linfoide kroniko. Adin-mediana 67 urtekoa izan zen. Aurrez 2 tratamendu hartuak zituzten batez beste, eta 4 gaixo Fludarabinari erresistenteak ziren. IPIa, nazioarteko indize pronostikoa, berriz, honela banatzen zen: 1 arrisku baxukoa, 1 arrisku baxu/ertainekoa, 10 arrisku ertain/altukoak eta 4 arrisku altukoak. (% 87 arrisku altukoak edo altu/ertainekoak vs % 20 *Solal-Cèligny*-ren lanean⁶).

Erantzunen tasa globala % 95ekoa izan zen, 7 GO (% 35) eta 12 BGP (%60). 7 hilabeteko jarraipen-medianarekin, erantzuna 20 gaixoetatik 15engan mantentzen da, 1-21 hilabete bitartean. III.-IV. graduako toxikotasun hematologikoa agertu zen gaixoen % 20an.

3. koadroan jasotzen dira, ahal izan den lan apurretan, ikerketa diferenteetako pazienteen ezaugarri pronostikoak. *Weide*-ren lanak³² faktore pronostiko okerrenak dituzten pazienteak hartzen ditu bere baitan, baina, aldi berean, bera da gaixoen kopururik txikiena duena. *Witzig*-en bi lanetako^{28, 29} nazioarteko indize pronostikoaren, IPIaren banaketa *Solal-Cèligny*-ren⁶ laneko banaketaren antzekoa da, eta hezur-muinaren erasanaren intzidentzia nabarmen txikiagoa da, Zevalín erabili izanari esker. Gainerako lanetan ezinezkoa da indize pronostikorik jakin ahal izatea.

4. koadroan emaitza terapeutikoak azaltzen dira. FZM baino hobea da R-FZM, bai erantzun-tasari eta bai biziraupenari dagokionez ere. Rituximab bezain erabilgarria da Zevalín, eta Rituximab-ekiko errefraktarioak diren pazienteekin ere eraginkorra da. Fludarabina ZBP baino hobea da, baina baita dezente toxikoagoa ere, eta ZBPren emaitzak, *Klasa*-ren lanean³¹ bederen, nahiko onak dira.

Weide-ren emaitza onek³² jarraipen handiagoko ikerketa zabal bat eskatzen dute.

Fludarabinak eragindako immunogutxitze markatua azpimarratzen du *B. Seyfarth*-ek bere berrikuspenean, eta horrek odol periferikoko zelula gurasoak jasotzerakoan duen eragina³³. Autore honek uste du beharrezkoa dela faktore hauek baloratzea gaixoberritzen diren pazienteetan: adina, beste gaitzik ba ote dagoen, aurrez jasotako tratamendua, aurrez emandako erantzunaren iraupena eta FLIPI indizea. Aurreko balorazioak egin ondoren eta pazienteak tratamendua behar izanez gero, aukera terapeutikoak hauek izango dira: Rituximab, R-CHOP, erradioimmunoterapia, GHT –guraso hematopoietikoen transplante– autologoa eta GHT alogenikoa.

A. *Italiano*-k⁹ bi talde egiten ditu bere berrikuspenean, gaixoberritutako pazienteen tratamenduari dagokionez: adin handiko pazienteak eta paziente gazteak. Adin handikoen-tzat Rituximab gomendatzen du, eta gazteentzat, berriz, GHT autologoa edo erradioimmunoterapia, aurrez pazienteak kimioterapia eta Rituximab-ekin tratatua izan bada, eta GHT alojeniko ez-mieloablatiboa edo erradioimmunoterapia, gaixoak aurrez GHT autologoa jaso baldin badu. Bi taldeetan baloratu beharko da abstentzio terapeutikoaren aukera.

6. GURASO HEMATOPOIETIKOEN TRANSPLANTE AUTOLOGOAREN (GHTaren) EMAITZAK

6.1. GHTA LEHENENGO GUTXITZE OSOAN

Egoera honetan egindako ikerketa ausazkotu bat argitaratu zuen 2004an *Gradu Baxuko Linfomen Alemaniako Taldeak*³⁴. Lan horretan 60 urtetik beherako aurrez tratatu gabeko 307 paziente sartzen dira (adinaren mediana 49 urtekoa zen), ondoko irizpideetako bat gutxienez betetzen zutenak: B sintomen presentzia, neutropenia < 1.500/mm³, hemoglobina < 10 gr/dl, 100.000 plaketa baino gutxiago, tumore-masaren progresioa % 50 baino gehiago azken hilabeteetan, 5 cm baino gehiagoko masak.

Antzeko ezaugarriak zituzten 2 taldeetan banatu zituzten pazienteak: IV. estadioan zeuden bi taldeetako pazienteen % 73,8 eta % 74,6, LDH altua zen % 22,5 eta % 34,3an, eta B sintomak agertzen ziren % 38,9 eta % 33,3an, hurrenez hurren. IPIa (nazioarteko indize pronostikoa), honela banatu zen taldeetan: Arrisku txikia % 62,2 eta % 54,4an, baxu/ertaina % 28,6 eta % 38,8an eta altua/ertaina % 9,2 eta % 7,1ean, hurrenez hurren.

Paziente guztiak CHOPekin tratatu ziren (6-8 ziklo), eta gero ausazkotu egin ziren: batzuei Interferon edo Dexa-BEAM eman zitzairen, eta beste batzuei autotransplantea egin zitzairen, Ziklofosfamida eta GGI, gorputz guztiko irradiazioarekin.

4,2 urteko jarraipen-medianaren ondoren, PGB —progresiorik gabeko biziraupena— % 64,7koa izan zen transplantearen adarrean, eta % 33,3koa, berriz, Interferonaren adarrean (p<0,0001). Ez zen alderik egon biziraupenari zegokionez: % 84koa izan zen 5 urtera. PGB handiena nazioarteko indize pronostikoaren gradu guztietan egon zen. Tokikoek eragindako heriotza-tasa % 2,5 baino txikiagoa izan zen bi adarretan, eta ez da ematen neoplasia sekundarioen berri.

Egoera honetan GHT autologoak duen eraginkortasuna baloratu zuen 2005ean *GOELAMS Taldeak*³⁵. Horretarako, tratatu gabeko linfoma folikular aurreratuak zituzten 172 paziente ausazkotu egin ziren: batzuei CHOP-Interferon edo BZAD (mega CHOP bat da, Ziklofosfamidarekin 1,5g/ m² dosian eta 80 mg/ m² Adriamizina) +/- DHAP eman zitzairen eta beste batzuei, berriz, GHT egin zitzairen Ziklofosfamida eta GGIREkin.

Adin-medianak 50 eta 51 urtekoak ziren. FLIPI indizeak ondorengoak izan ziren, kimioterapia- eta transplante-taldeetan: baxua % 28,7 eta % 30,2; ertaina: % 38,7 eta 46,5; eta altua: % 32,6 eta % 23,3, hurrenez hurren.

Erantzun-tasa globala handiagoa izan zen transplantearekin kimioterapiarekin baino (% 81 vs % 69, p = 0,04). 5 urteko jarraipen-medianaren ondoren, gaixotasunik gabeko biziraupena, GGB, altuagoa izan zen transplantea eginez gero (% 41 vs % 60, p = 0,05). 5 urterako biziraupena % 82koa izan zen, eta ez zen alderik egon bi tratamenduen artean.

FLIPI altua duten pazienteen kasuan, transplanteak GGB nabarmen altuagoa sortu zuen, baina ez zen alderik egon biziraupenari zegokionez. IPIaren gainerako taldeetan ez zen alderik egon, ez GGBri ez biziraupenari zegokienez.

Ez zen neoplasia sekundariorik egon kimioterapiaren taldean, baina bai transplantearen taldean, 10 pazienteren kasuan (6 neoplasia hematologiko); haietako 7 hil ziren.

6.2. GTA 2. LERROKO TRATAMENDU GISA

Ikerketa kooperatibo baten emaitzak argitaratu ziren 2003. urtean: ikerketa horretan, linfoma folikularrak erasandako eta gaixoberritutako 140 pazientek kimioterapiako 3 ziklo jaso zituzten, zentro bakoitzaren esku. Hiru zikloen ondoren pazienteak GOan edo BGPn sartuz gero, eta hezur-muinaren infiltraziorik gabe edo % 20 baino infiltrazio txikiagoarekin egonez gero, ausazkotu egiten zen: hiru kimioterapia-ziklo, batetik; GHT autologoa hainbat egokitze-tratamendurekin eta hezur-muinaren purgarekin, bestetik, eta GHT autologoa hezur-muinaren purgarik gabe, azkenik ³⁶.

140 pazienteetatik, 89 ausazkotuak izan ziren. Pazienteen adin-mediana 48 urtekoa zen, diagnostikoa egin zenetik igarotako denboraren mediana 24 hilabetekoa zen, eta % 65 lehenengo gaixoberritzean zeuden, % 58k hezur-muinaren infiltrazioa zuten eta % 23k B sintomak.

69 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, progresiorik gabeko biziraupena, PGB, nabarmen hobeia izan zen transplantearen taldean ($p = 0,003$). Ez zen alderik egon purgari zegokionez. Kopuruak: % 58 purgarekin, % 51 purgarik gabe eta % 15 kimioterapiarekin.

Biziraupen orokorra % 50ekoa izan zen, eta ez zen alderik egon hiru adarren artean. Azkenean, adar bakoitzari esleitutako gaixoen kopuruak 24, 22 eta 24 izan ziren, hurrenez hurren.

1990-1999 epean linfoma folikularretan egindako transplante mota guztien emaitzak aztertu zituen *Van Besien*-ek Transplanteen Nazioarteko Erregistroan, 2003an. Transplantea egindako 904 pazienteetatik, 176ri (% 19) transplante alogenikoa egin zitzaizen, 131ri (% 14) GHT autologoa purgarekin, eta 597ri (% 67) GHT autologoa purgarik gabe ³⁷.

Pazienteen adin-mediana 42 urtekoa zen GHT alogenikoaren kasuan, eta 49 urtekoa autologoetan. B sintomak % 27, % 25 eta % 34an azaltzen ziren, eta LDH altua % 25, % 21 eta % 29an, hurrenez hurren.

36, 49 eta 41 hilabeteko jarraipen-medianen ondoren, 5 urterako biziraupena % 51ekoa izan zen transplante alogenikoan, % 62koa autologoan purgarekin eta % 55ekoa purgarik gabeko transplante autologoan. Gaixoberritzeen tasa % 21, % 43 eta % 58koa izan zen. Prozedurarekin lotutako heriotza-tasa, aldiz, % 30, % 14 eta % 8koa izan zen, hurrenez hurren.

Transplante alogenikoa toxikoek eragindako heriotza-tasa handiagoarekin lotu zen, baina baita gaixoberritze-intzidentzia txikiagoarekin ere. Gauza bera gertatu zen gorputz guztiko irradiazioarekin.

Ez zen harremanik egon OAIG akutua eta kronikoaren eta gaixoberritze-tasaren artean.

Faktore pronostiko negatiboak hauek izan ziren: adin handia, denbora luzea diagnostikotik transplantera, LDH igotzea, gaixotasun errefraktarioa, hezur-muinaren infiltrazioa, osasun-egoera orokorra eskasa izatea eta transplantea 1990 eta 1993 bitartean egin izana.

Gopal-ek atzera begirako azterketa bat egin zuen 2003an, linfoma folikularretan erradioimmunoterapiarekiko egokitzea eta kimioterapia alderatuz ³⁸.

Pazienteen kopurua 27koa izan zen erradioimmunoterapiaren taldean, eta 98koa kimioterapiaren taldean. 46 eta 49 urteko medianak; LDH altua % 41ean eta % 17an ($p = 0,03$); IPI baxua % 4an eta % 8an; IPI baxua/ertaina % 56 eta % 63an; IPI ertaina/altua % 41ean eta %

16an ($p = 0,01$) eta IPI altua % 0 eta % 0an, hurrenez hurren. Denek tratamendu bat baino gehiago jaso zituzten. Erradioimmunoterapia Bexxar-ekin (tositumomab-ekin) egin zen, eta kimioterapiarekiko egokitzeen kasuen % 30ean erradioterapia ere eman zen.

Erradioimmunoterapiarekin tratatutako gaixoen 5 urterako PGB –progresiorik gabeko biziraupena– eta biziraupena % 48 eta % 67koa izan zen, izanik % 29 eta % 53koa kimioterapiaren taldean ($p = 0,03$ eta $p = 0,02$). Ez da jarraipen-medianaren berri ematen, eta gaixoak 1990 eta 1998 bitartean tratatu ziren.

Toxikoek eragindako heriotza-tasa, lehenengo 100 egunetan, % 3,7koa izan zen erradioimmunoterapiaren taldean, eta % 11koa kimioterapiarenean. Purgatutako muina maizago erabili zen erradioimmunoterapiaren taldean.

Aurreko bi ataletan, GHT autologoak limfoma folikularren bilakaerako bi une diferentetan zituen emaitzak jaso ditut. *Seyfarth*-ek interes handiko lan bat argitaratu zuen 2001ean, GHT autologoak hasieratik edo erreskateko tratamendu gisa zuen erabilgarritasunaren atzera begirako azterketa eginez ³⁹.

Horretarako, GHT hasieratik erabilitako 33 pazientek osatutako talde batean lortutako emaitzak, GHT erreskateko tratamendu gisa erabilitako 21 pazienteren talde batean lortutakoekin alderatu zituzten. Paziente batek berak ere ez zuen antigorputz monoklonalik jaso, denak tratatu eta mobilizatu ziren Dexa-BEAMekin, eta egokitze gisa Ziklofosfamida eta GGI erabili ziren (32 kasutan), Busulfan-Ziklofosfamida (14 kasutan) eta BEAM (9 kasutan).

4 urteko jarraipen-medianaren ondoren, 4 urterako gaixotasunik gabeko biziraupena, GGB, eta biziraupena % 59 eta % 84koa izan ziren, hurrenez hurren. Aldagai bakarreko eta aldagai anitzeko analisiak egin zituzten, ondoko faktoreak kontuan hartuz: adina, sexua, estadia, hezur-muinaren erasana, noduluz kanpoko erasanen kopurua, transplantea egin zen unea, purga eta GGI erabiltzea.... eta faktore esanguratsu bakarra, GGBari eta biziraupenari zegokienez, transplantea egin zen unea izan zen, emaitza onenak hasieratik egin zenekoak izanik. Transplantea hasieratik ala erreskateko tratamendu gisa egitearen arteko aldeak ikusteko, GGB % 76koa vs % 38koa izan zen ($p = 0,02$) eta biziraupena, berriz, % 92koa vs % 73koa ($p = 0,03$). Hala eta guztiz ere, bi aldagaiak diagnostiko-unean neurtzen zirenean ez zegoen alde handirik.

Transplantea hasieratik egiten zenean biziraupena luzatzen zen, baina hori bigarren taldean diagnostiko-unetik transplantea egin arte igarotako denborak konpentsatzen zuen.

Lan honetan ez zen neoplasia sekundariorik egon, eta pazienteen biziraupen-mediana 13,5 urtekoa izan zen.

5. koadroan lan diferenteetako pazienteen ezaugarriak haien artean alderatu ditut eta baita indize pronostikoen lanarekin ere⁶. Adinaren arabera hautaketa egin behar da argi eta garbi, tratamenduen intentsitatea dela-eta.

Gopal-en lanean ³⁸ ezaugarri pronostiko okerrenak dituzten gaixoak sartzen dira, immunoterapiaren taldean batez ere.

Deconinck-en ³⁵ eta *Lenz*-en ³⁴ lanetan, berriz, indize pronostikoak ez dira oso desberdinak, *Solal-Cèligny*-ren ⁶ laneoekin alderatuz gero. *Lenz*-en lanean pazienteak sartzeko beharrezkoa da gaixotasunaren jardueraren zeinurik egotea, eta B sintomen maiztasuna altuagoa da *Solal-Cèligny*-ren lanean baino. Ezin izan ditut indize pronostikoak alderatu *Schout*-en ³⁶ eta *Van Besian*-en ³⁷ lanetan.

6. koadroan emaitza terapeutikoak jasotzen dira. Aipatu nahi dut hemen *Gopal-en* ³⁸ lanean izan ezik, besteetan ez dela antigorputz monoklonalik sartzen tratamenduetan. Lehenengo lerroko GHTaren erabilgarritasuna baloratzen den bi lanetan, PGB edo GGB altuagoak dira GHT pazienteen taldeetan, eta ez dago alderik biziraupen orokorrari dagokionez. Neoplasia sekundarioen intzidentzia oso altua da *Deconninck-en* ³⁵ lanean, eta ez dira agertzen *Lenz-en* seriean ³⁴, egokitze gisa bi kasuetan GGI eta Ziklofosfamida erabili arren.

GHT erreskateko tratamendu gisa erabiltzen den beste 3 lanetan, azpimarragarriak dira *Gopal-en* ³⁸ emaitzak; izan ere, faktore pronostiko okerrenak dituzten pazienteak hartzen baitira talde horretan. Halako pazienteen kasuan, erradioimmunoterapiarekiko egokitzeak luzatu egiten ditu, bai PGB eta bai toxikotasun gutxiko biziraupena ere.

Schouten-en ³⁶ lanean, berriz, argi gelditzen da PGB luzatu egiten dela GHTarekin kimioterapiaren aldean, eta badirudi purgak ez duela eraginik. Biziraupena antzekoa izan zen hiru adarretan.

Van Besian-en ³⁷ lana zaila da aurrekoekin alderatzen, atzera begirako erregistro-lan bat delako. Hala eta guztiz ere, biziraupena GHT erreskateko tratamendu gisa erabilitako pazienteen serieetan lortutakoaren antzekoa da.

Linfoma folikularren tratamenduari buruzko Italiako Gidak ⁸ GHT autologoa baloratzea gomendatzen du, BG kasuetan. Gida horrek adierazten duenez, GHTarekin 60-70 urteko gaixoen heriotza-tasa ez omen da gazteagoenaren desberdina (% 0-10); SMDaren intzidentzia % 3-15ekoa da 5 urtera, eta % 24koa izan daiteke 10 urtera. SMD auresateko faktoreak dira adina, agente alkilatzaileen dosi metatua, eta GHTaren aurreko anomalia zitogenetikoak. Era berean, GGIak SMDaren intzidentzia handitu dezakeela aipatzen du. Horrez gain, GHT autologoa ere gomendatzen du, gaixoberritze luzeak dituzten 65 urtetik behe-rako pazienteentzat.

Seyfarth-ek ³³ bere berrikuspenean aipatzen du GHT autologoa ez dela sendatzeko tratamendua berez, baina biziraupena igotzen duela. Ez dago argi zein den erabiltzeko unerik egokiena, eta GHT autologoaren eta antigorputz monoklonalen konbinazioak asko eman dezake etorkizunean.

Hidemann-ek ²² bere berrikuspenean ateratzen duen ondorioa da GHT autologoa hautatzu gero GGB luzatu egiten dela, eta, kasuan-kasuan, biziraupena ere bai, linfoma folikular aurreratuak dituzten 60 urtez azpiko pazienteen kasuan. Lehenengo tratamendu gisa CHOP erabiltzea gomendatzen du, neoplasia sekundarioak ekiditeko. Era berean, GHT autologoaren erabilgarritasuna birdefinitzeko beharra aitortzen du, antigorputz monoklonalak agertu ondoren.

6.3. GHT AUTOLOGOAN PURGAK DUEN ERABILGARRITASUNA

Tumoreek kutsatu gabeko zelula guraso hematopoietikoak ematea helburu oso zentzuzkoa bada ere, neurri horren erabilgarritasun klinikoak emaitza aski eztabaidagarriak sortu ditu. Rituximab agertu zenez geroztik, hainbat autorek proposatu dute "purga in vivo" egitea.

2000. urtean eta ikerketa prospektibo batean ⁴⁰, mantuko linfoma eta linfoma folikularrak zituzten 15 pazienteek dosi altu jarraituko bi kimioterapia-ziklo jaso zituzten, ondoren G-CSF eta Rituximab, eta azkenik odol periferikoko zelula gurasoak jaso zitzaizkien (gaixo guztiak CD20 (+) ziren eta PCR positiboa zuten gaixotasuna maila molekularrean detektatzeko —Bcl-1 edo Bcl-2 edo H Ig-ren berrantolaketa). Rituximab-en eraginkortasuna baloratzeko, talde honen emaitzak tratamendu bera baina Rituximab gabe jaso zuten 10 gaixoren talde batekin alderatu ziren.

Rituximab-en taldean jasotako OPZG CD34 (+) kasuen % 93an PCR (-) izan ziren, eta kontrol-taldean, berriz, % 40koa izan zen negatiboen proportzioa ($p = 0,007$). Gainera, kimioimmunoterapiak erantzun kliniko eta molekularra sortu zuen 15 pazienteetatik 14rengan, eta % 70 kasutan besterik ez kontrol-taldean.

Galimberti-k interes handiko beste ikerketa bat argitaratu zuen 2003an, bi PCR teknikak OPZGetan tumore-kutsadura detektatzeko zuten eraginkortasuna alderatzeko helburuarekin ⁴¹. Zeharka purgaren eraginkortasuna ere baloratu zuten.

Lan horretan, CHOPekin tratatutako 23 pazientetatik 12k GHT autologoa jaso zuten jarraian, edo GHT eta Rituximab beste 11 pazientek. Bi taldeen ezaugarri klinikoak ez ziren alderagarriak, eta lana ez zen prospektiboa izan.

Rituximab-ekin tratatutako pazienteen laginak PCR (-) izan ziren kasuen % 86an eta kontrol-taldeko kasuen % 14,3an. Denbora errealeko PCR sentiberagoa izan zen konbentzionala baino, eta analisi kuantitatiboek erakutsi zuten korrelazioa zegoela aferesiaren kutsadura-mailaren eta GHT ondorengo berreritzearen artean. Aferesi negatiboekin berrinfunditutako gaixo guztiak GOan sartu ziren, eta 5 urterako PGB % 100ekoa izan zen; kutsatutako aferesiak jaso zituzten gaixoen PGB, berriz, % 40koa izan zen. Bi taldeen faktore pronostikoen arteko aldeak zailago egiten du emaitza klinikoak interpretatzea.

Italiako Gidak purgaren bat egitea gomendatzen du GHT autologoan ⁸.

7. TRANSPLANTE ALOGENIKOA

2003an GHT alogenikoak 28 pazienterengan lortutako emaitzak argitaratu zituen *Senopian*-ek (21 kasu gradu altuko limfomak ziren, eta 7 gradu baxukoak) ⁴². Denak ziren gaixoberritzeko edo toxikotasun-arrisku altuko gaixoak: 16k 50 urte baino gehiago zituzten, 17k gaixotasun errefraktarioa zuten, 11k GHT autologoa jaso zuten, eta 2 gaixok disfuntzio organikoa zeukaten. Egokitzea ablatiboa izan zen 17 pazienteren kasuan, eta ez-mieloablatiboa 11rengan.

38 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, GGB eta biziraupena % 57 eta % 58koak izan ziren, hurrenez hurren. Toxikoei eragindako heriotza-tasa globala % 19koa izan zen (% 7koa +100 egunera arte). Aurrez GHT autologoa jasotako 11 pazienteetatik 7 ez zeuden gaixo. Gaixo egoten jarraitzen zuten 10 kasuei dagokienez, 4k erantzun zioten immunosupresioa eteteari (6 kasutan emailaren linfositoen infusioa ere egin zen).

Urte berean, *Tanimoto*-k 20 pazienterekin lortutako emaitzak argitaratu zituen ⁴³. 20 pazientetik 11k limfoma agresiboak zituzten eta 9k folikularrak; 11 kimioerrefraktarioak ziren, eta erabilitako egokitzeak hauek: Fludarabina-Ziklofosfamida (2), Fludarabina-Busulfan (2), Fludarabina-Melfalan (2) eta Kladribina-Busulfan (2). Emailak HLA senide bateragarriak izan ziren.

Ondo itsatsi zen 19 pazienterengan, 7k II.-IV. graduako OAIG akutua garatu zuten, 15ek OAIG kronikoa eta kasu batean gaixotasunaren progresioa gertatu zen. 20 pazienteetatik 11 GOan sartu ziren, eta, 358 eguneko jarraipen-medianarekin, urtebeterako PGB eta biziraupena % 70ekoa izan zen.

2004an, Khouri-k limfometan GHT alogeniko ez-mieloablatiboarekin izandako esperientzia jaso zuen "Seminars in Oncology" aldizkarian ⁴⁴.

Linfoma mingabeetan, Rituximab, Fludarabina eta Ziklofosfamida erabiltzen ditu egokitze gisa. Profilaxia norfloxazino, penizilina, flukonazol, balaziklobir eta septrim edo pentami-

dinarekin egiten du. ZMB (zitomegalobirusa) ere zaintzen du antigenemiekin, eta alde zurrareko tratamendua egiten dute.

Haren seriean ondoko diagnostikoak dituzten 49 paziente sartzen dira: linfoma folikularrak (20), B motako zelula handien linfoma hedatsuak (15), eta mantuko linfomak (14).

Adin-mediana 55 urtekoa zen, eta 8k GHT autologoa jaso zuten aurrez. Aurrez tratamendua jasotakoan mediana 4koa zen, % 71 kimiosentiberak ziren, eta % 29 kimioerrefraktarioak. Emailak HLA identikoak ziren, eta harremanik gabeak 4 kasutan.

19 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, biziraupena % 79koa izan zen. Folikularren, hedatsuen eta mantukoan taldeetako PGB % 85, % 60 eta % 68koa izan zen, hurrenez hurren. % 20k OAIG akutua garatu zuten, eta % 36k OAIG kroniko hedatsua. Paziente bat lehenengo 100 egunetan hil zen (% 2) eta beste 7 gaixoberritzeagatik (4), OAIG kronikoarengatik (2), organo anitzen hutsegiteagatik (1) eta neoplasia sekundarioagatik (1) hil ziren.

Robinson-ek EBMTren lan baten emaitzak argitaratu zituen: bertan, GHT ez-mieloablazioaren emaitzak aztertu zituzten linfomak zituzten 188 pazienterengan ⁴⁵.

Adin-mediana 40 urtekoa zen, 52k linfoma folikularrak zituzten, aurrez emandako tratamenduen mediana 3koa zen, eta % 48 aurrez GHT autologoarekin tratatu zituzten. Pazienteen % 71 kimiosentiberak ziren, % 21 kimioerresistenteak eta % 8 tratatu gabeko berrerrituak.

Egokitzeen % 84rako Fludarabina + Ziklofosfamida, Busulfan edo Melfalan-ekin erabili ziren, eta % 10erako BEAM. Kimerismo osoa gertatu zen % 71n, OAIG akutua % 37an eta OAIG kronikoa % 17an. 14 pazienteetatik 10ek erantzun zioten emailaren linfozitoen infusioari.

283 eguneko jarraipen-medianarekin, urtebete eta 2 urterako biziraupena % 62 eta % 50koa izan zen. Lehenengo 100 egunetako, urtebeterako eta bi urterako heriotza-tasak % 12,1, % 25,5 eta % 34,2koak izan ziren, hurrenez hurren. Urtebetera progresioa gertatzeko aukera % 75koa izan zen gaixo kimioerresistenteen kasuan, eta % 25koa kimiosentiberen kasuan. Urtebeterako PGB % 46koa izan zen, nabarmen hobeagoa paziente kimiosentiberengan.

Faulkner-ek Erresuma Batuko 6 zentzoren emaitzak argitaratu zituen 2004an: egokitze gisa BEAM eta Alemtuzumab erabili zituzten ⁴⁶. Seriean 65 paziente sartzen ziren; haietako 28ren linfomak gradu baxukoak ziren. Emailak gisa HLA senide identikoa erabili zen 57 pazienteren kasuan, eta harremanik gabeko emailak identikoa 8 kasutan. Itsaspen iraunkorra gertatu zen kasuen % 97an.

1,4 urteko jarraipen-medianaren ondoren, 2 eta 3 urterako biziraupena % 68 eta % 63koa izan ziren, hurrenez hurren. I.-II. graduak OAIG akutua gertatu zen kasuen % 17an.

Toxikoek eragindako 2 urterako heriotza-tasa % 13,3koa izan zen; aurrez GHT autologoa jaso zutenen kasuan, berriz, % 57koa ($p < 0,0001$). 2 urterako berrerritze-arriskua % 20koa izan zen.

Beste ikerketa ingeles batean 10 zentrotako 88 pazienteri egindako transplanteen emaitzak biltzen dira ⁴⁷. Tipo histologikoaren arabera banaketa honelakoa izan zen: 41 gradu baxukoak ziren (29 folikularrak), 37 gradu altukoak eta 10 mantuko linfomak.

Pazienteen adin-mediana 48 urtekoa zen. Lau lerroko tratamendu-mediana jaso zuten, eta 37k GHT autologoa. GHT alojenikoaren unean, 21 BGn zeuden, 57 BGP kimiosentiberen eta 10 errefraktarioak ziren. Egokitze gisa Alemtuzumab, Fludarabina eta Melfalan jaso

zuten. Transplante guztiak emaille HLA bateragarriekin egin ziren, eta kasuen % 26an harremanik gabekoak ziren.

36 hilabeteko jarraipen-medianaren ondoren, 3 urterako biziraupena % 34koa izan zen gradu altuko linfometan, % 60koa mantuko linfometan eta % 73koa gradu baxuko linfometan ($p < 0,001$). Tratamenduarekin lotutako heriotza-tasa 100 egunera eta 3 urtera % 2koa eta % 11koa izan zen gradu baxuko linfometan, eta % 27koa eta % 38koa gradu altukoetan.

4 pazientek III.-IV. graduako OAIG akutua garatu zuten, eta 6k OAIG kronikoa. GHT egin eta sei hilabetera oraindik ere kimerismo mistoa zuten 15 pazienteri emaillearen linfozitoen infusioa egin zitzaien, eta kimerismo osoa lortu zen infusiotik 14 astera, kasuen % 53an. 21 paziente gehiagori linfozitoak berrinfunditu zitzaizkien: 3ri gutxieneko hondar-gaixotasunagatik (2k erantzun zuten), 1i gaixo jarraitzen zuelako eta 17ri gaixotasunaren progresioagatik edo gaixoberritzeagatik (17tik 7k erantzun zuten).

PGB, progresiorik gabeko biziraupena, % 65koa izan zen 3 urtera gradu baxuko linfometan, % 50koa mantukoetan eta % 34koa gradu altuko linfometan ($p = 0,002$), emaillearen linfozitoen infusioa jaso eta gutxitzean sartu ziren gaixoak barne hartuz. Gradu baxuko linfomen kasuan, emaille guztiz bateragarria zenean 3 urterako biziraupena % 78koa izan zen (% 81koa, aldiz, 1. gutxitze osoan egonik, transplantea egindakoen kasuan).

7. koadroan lehen aipatutako lanen emaitzak jaso eta alderatzen dira. Adin-mediana 50 bat urtekoa da ia kasu guztietan. Egokitze tratamendu gisa Fludarabina erabili izan da beti, kasuan-kasuan Genoxal, Busulfan edo Melfalan gehituz. Toxikoek eragindako heriotza-tasa altua da oro har; baxuenak, *Khoury*-ren ⁴⁴ seriearena eta talde ingelesena ^{46, 47}.

OAIG akutua eta kronikoaren intzidentzia nahiko altua da serie guztietan. Nabarmen baxuagoa da egokitze tratamendu gisa Alemtuzumab erabili zuten bi serieetan ^{46, 47}. OAIGen intzidentzia baxuagoaren ordaina: halako serieetan, beharrezkoa izaten da emaillearen linfozitoak infunditzea, kimerismo osoa berreskuratu ahal izateko. Horrela, *Faulkner*-en ⁴⁶ serieko 10 pazientek eta *Morris*-en ⁴⁷ laneko 15ek arrazoi horrexegatik jaso zituzten linfozitoak. Horrek OAIG akutuen kasu berriak agertzea eragin zuen: izan ere, OAIG kasu guztiak aztertuz gero, OAIG akutuen portzentajea % 26raino iristen da *Faulkner*-en lanean, eta % 18raino *Morris*-en lanean. OAIG kronikoaren maiztasuna antzekoa da *Faulkner*-en seriean, eta % 14,7raino iristen da *Morris*-enean arrazoi hori dela-eta.

Biziraupenari dagokionez, emaitzak oso antzekoak dira, baina jarraipena normalean oso laburra izaten da. *Khoury*-ren ⁴⁴ pazienteen serieak erakusten ditu emaitza onenak toxikotasun txikienarekin.

8. koadroan linfozitoen infusioari buruzko emaitzak jasotzen dira. Badirudi eraginkorra dela neurriren batean, baina ezinezkoa da emaitzarik ateratzea kopuru horiekin, eta, bestalde, serieetako 3tan neurri terapeutikoak gehitu zitzaizkion linfozitoen infusioari.

Linfoma folikularren tratamenduari buruzko *Italiako Gidak* ⁸ GHT alogeniko ez-mieloablatiboak egitea gomendatzen du, 65 urtez azpiko pazienteentzat, senide HLA bateragarri bat dagoenean (C graduako gomendioa), GHT autologorik egitea posible izango ez balitz, edo haren ondoren berriritu izan balira. Aurreko inguruabarretan eta gaixoak 55 urte baino gutxiago baditu, harremanik gabeko emaileren bat bila daiteke (D graduako gomendioa).

GHT alogeniko mieloablatiboa oso toxikoa dela gogorarazten du *Seyfarth*-ek ³³ bere berrikuspenean.

A *Italiano*-k ⁹ ere GHT alogeniko ez-mieloablatiboa gomendatzen du bere berrikuspenean, GHT autologoaren ondoren berriz gaixotu direnentzat.

Azpimarratzekoa da *Hiddemann*-ek ²² ez aipatzea, bere azken berrikuspenean, GHT alogenikoa alternatiba terapeutiko gisa. Izan ere, GHT autologoaren eta antigorputzen (erradioisotopoekin nahiz gabe) erabilgarritasuna bakarrik berrikusten du.

8. IRUZKINAK ETA ONDORIOAK

1. PET ez da erabilgarria ez linfzito txikien linfomekin ezta linfoma marjinalekin ere.
2. PET erabilgarria da linfoma folikularren estadiajeon, batez ere terapeutikan aldatzeko eragin baditzake (II. estadioak edo OTA bidezko II. estadioak). Ez da gomendatzen erantzuna baloratzeko.
3. FLIPI indizea oso erabilgarria da linfoma folikularren pronostikoa egiteko, bai diagnostikoaren unean eta bai lehenengo gaixoberritzean.
4. Erradioterapia da aukerako tratamendua I. eta II. estadioetan, arrisku baxuko FLIPI indizearekin eta tumore-masarik gabekoetan. Baldintza bi horietako bat egonez gero, kimioterapia emango da.
5. Tumore-jarduera baxua dutelako hautatutako III. eta IV. estadioetako gaixoen kasuan, ez da beharrezkoa kimioterapia ematea diagnostikatzeko unean. 10 urtera tratamendurik behar ez izateko aukera % 19koa da paziente-talde honetan: % 16koa 70 urtez azpikoen kasuan, eta % 40koa 70 urtetik gorakoetan.
6. CHOP baino hobea da R-CHOP eskema, linfoma folikularrak tratatzeko.
7. Rituximab da sendagairik eraginkorrena linfoma folikularrak tratatzeko.
8. Rituximab, polikimioterapiarekin batera, da aukerako tratamendua linfoma folikular aurreratuen kasuan, gaixotasuna aktibo dagoenean.
9. Rituximab-ek, mantentze-tratamendu gisa, progresiorik gabeko biziraupena (PGB) edo gaixotasunik gabeko biziraupena (GGB) luzatzen ditu. Ez dago argi biziraupena den ala Rituximab-en onura den luzatzen dena.
10. R-FZM konbinazioa hobea da FZM baino, aldezturik Rituximab gabeko eskemekin tratatutako pazienteen kasuan. Emaizak hobeak izan ziren, bai gaixotasunik gabeko biziraupenari dagokionez (GGB), eta bai biziraupen orokorrari dagokionez ere (BO).
11. Zevalín-ek (Ibritumomab) Rituximab-en antzeko emaitzak ditu, eta lan batean nahiko eraginkor azaltzen da Rituximab-i erresistenteak diren gaixoen kasuan.
12. Etorkizunean emaitza oso onak eman ditzakete Rituximab-Bendamustina-Mitoxantrone-k.
13. FLIPI indizea oso erabilgarria da oraindik ere lehenengo gaixoberritzean dauden pazienteetan. Paziente hauen kasuan ere abstentzio terapeutikoaren aukera baloratu beharko da.
14. GHT autologoak gaixotasunik gabeko biziraupena (GGB) luzatzen du, aurrez antigorputzekin tratatu ez diren gaixoengan.
15. Egokitzea GGLarekin emandako pazienteen serie batean, neoplasia sekundarioen intzidentzia altua egon zen ³⁵.
16. Ez dira alderatu GHT autologoarekiko intentsifikazioa eta antigorputzekin —isotopoekin nahiz gabe— egindako tratamendua.

17. GHT autologoak, immunokonjugatuekiko egokitzearekin batera, oso emaitza onak eman zituen pronostiko txarreko 27 pazienteren kasuan ³⁸.
18. Badaude Rituximab-ekin egindako "in vivo purga" nahiko eraginkorra dela dioten datuak.
19. GHT alogeniko ez-mieloablatiboa aukera terapeutiko bat da hautatutako gaixo gazteen kasuan. Zentzu horretan, nabarmenak dira *Khoury*-k ⁴⁴ lortutako emaitzak.

LINFOMA FOLIKULARRA - 2006KO PROTOKOLOA

PROBA OSAGARRIAK

1. Hemograma GJArekin
2. Biokimikako profil osoa
3. LDH eta Beta 2 mikroglobulina
4. B eta C Hepatitisen serologia, ZMV, EBB, HS, HZ eta toxoplasma..
5. Alde bietako hezur-biopsia. bcl-2 azterketa muinean.
6. C-TAPen OTA
7. PET
8. HLA tipajea 60 urtez azpiko pazienteen kasuan

FLIPI INDIZEAREN APLIKAZIOA

ALDAGAIK:

- Adina > 60 urte.
- LDH altua.
- Hb < 12 gr/dl.
- Erasandako 4 gongoil-area baino gehiago.
- III.-IV. estadioa.

Taldea	Faktore-kop.	pazienteen %	BO 5 urtera	BO 10 urtera
Arrisku txikia	0-1	% 36	% 90	% 70
Arrisku ertaina	2	% 37	% 77	% 50
Arrisku handia	3 edo gehiago	% 27	% 52	% 35

HASIERAKO PLAN TERAPEUTIKOA

I eta II estadioak

- Erasandako zonetako erradioterapia: 35 Gy tumore-zonetan eta 30 Gy bestelakoetan.
- Masa 7 cm baino handiagoa bada edo FLIPI indizea 1 baino altuagoa, 4 R-ZBP ziklo eman-go ditugu aurrez.

III eta IV estadioak

- ABSTENTZIO TERAPEUTIKOA, Ardesnha-ren irizpideen arabera ¹⁰ III.-IV. estadioetako gai-xoei aplika dakieke, ondoko ezaugarrietako bat bera ere EZ dutenean:
 - Azkura

- B sintomak
- Progresio orokorraren zeinuak aurreko 3 hilabeteetan
- Bizia arriskuan jartzeko moduko erasan organikoa
- Zitopeniak eragiten dituen hezur-muinaren infiltrazioa: Hb < 10 gr/dl, leukopenia < 3.000/mm³ edo tronbopenia < 100.000/mm³).
- Hezurretako lesio lokalizatuak
- Giltzurrunetako infiltrazioa
- Gibela makroskopikoki erasana egotea.
- TRATAMENDUA
 - 75 urtetik gorako pazienteak izan edo beste gaitzen bat edukiz gero: Rituximab: 375 mg/m²/aste, 4 astetan
 - 65-75 urte bitarteko pazienteak: R-ZBP: 4-6 ziklo
 - 65 urtez azpiko pazienteak: FLIPI-1 edo 2: R-ZBP: 4-6 ziklo
FLIPI-3: R-CHOP 4-6 ziklo; GO molekularra egonez gero, GHTA BEAMekin.

PLAN TERAPEUTIKOA GAIXOBERRITZEAN

FLIPI indizearen aplikazioa

Aldagaiak:

- Adina > 60 urte.
- LDH altua.
- Hb < 12 g/dL.
- Erasandako 4 gongoil-area baino gehiago.
- III.-IV. estadia.

Abstentzio terapeutikoa Barosi-ren irizpideen arabera ⁸, aplika dakieke berriz gaixotuta-ko linfoma folikularrei, ondoko ezaugarrietako bat bera ere betetzen EZ dutenean:

- Linfomarekin lotutako sintomak.
- Erasan organikoaren mehatxua.
- Hezur-muinaren infiltrazioaren ondorioz agertzen den zitopenia.
- Bulky masa.
- Progresio argia azken 6 hilabeteetan.

Tratamendua

- Aurrez R-ZBP edo R-CHOPekin tratatu bada
 - Erantzunaren iraupena 12 hilabete baino luzeagoa: errepikatu lehengo eskema
 - Erantzunaren iraupena 12 hilabete baino laburragoa: R-FZM

Erantzuna egonez gero, mantentze-tratamendua egingo da: Rituximab 375 mg/m² hiru hilabeteetan behin 2 urtez.

- Aurrez R-FZMrekin tratatu behar bada
 - Erantzunaren iraupena 12 hilabete baino luzeagoa: errepikatu lehengo eskema Erantzuna egonez gero, mantentze-tratamendua egingo da: Rituximab 375 mg/m^2 hiru hilabete behin 2 urtez.
 - Erantzunaren iraupena 6-12 hilabetekoa: Zevalín (Tositumomab).
 - Erantzunaren iraupena 6 hilabete baino laburragoa: Zevalín edo GHT alogenikoa edo BMR.

1. ERANSKINA

R-CHOP

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

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

Rituximab	375 mg/m ²	1. eg.
Ziklofosfamida	750 mg/m ²	1. eg.
Adriamicina	50 mg/m ²	1. eg.
Binkristina	1,4 mg/m ²	1. eg. (gehienez 2 mg, dosi osoa)
Prednisona	100 mg/egun	1.-5. eg.

(W Hiddeman-en lanean, Rituximab kimioterapiaren bezperan ematen da)

ZBP

H Hoschter. Blood, 2005. 106: abstract 349

Ziklofosfamida	1 g/m ²	1. eg.
Binkristina	1,4 mg/m ²	1. eg. (gehienez 2 mg, dosi osoa)
Prednisona	100 mg/egun	1.-5. eg.

(R-ZBPren kasuan: Rituximab 375 mg/m² emango litzateke 1. egunean)

R-FZM

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

Rituximab	375 mg/m ²	1. eg.
Fludarabina	25 mg/m ²	2., 3. eta 4. eg.
Ziklofosfamida	200 mg/m ²	2., 3. eta 4. eg.
Mitoxantrone	8 mg/m ²	2. eg.

ZEVALIN (IBRITUMOMAB TIUXETAN)

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

Rituximab	250 mg/m ²	1. eta 8. eg.
Zevalín	0,4 mCi/Kg	8 egunetan (Rituximab eman eta 10 minutura)

Zevalin eman ahal izateko baldintzak:

- Hb > 8g/dl; neutrofiloak >1.500/mm³; plaketak >150.000; linfozito-kontaketa 5.000/mm³ baino txikiagoa.
- Hezur-muinaren infiltrazioa (biopsia edo xurgapena) < % 25
- Giltzurruneko eta gibealeko funtzio normalak
- Erradioterapiarik ez hezur-muinaren % 25etik gora

- Aurretiazko autotransplaterik ez
- Kimioterapiarik ez aurreko 3 asteetan edo 6 asteetan, Nitrosureen kasuan.

BMR

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

Bendamustina	80 mg/m ²	1., 2. eta 3. eg. (120 minutuko infusioa)
Mitoxantronea	10 mg/m ²	1.eg.
Rituximab	375 mg/m ²	Asteazken behin : 2.,3.,4. eta 5. ast.

BIBLIOGRAFIA

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*. 55-509/04.
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 Ardeshna. "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 Ghielmini. "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 (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle-cell lymphomas: results of a prospective randomized study of The German Low-Grade Lymphoma Study Group". *Blood*, 2004. 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. "Chemoresistant 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.

1. TAULA: FAKTORE PRONOSTIKOAK

	S.Cèligny ⁽⁶⁾	Hiddeman ⁽¹¹⁾	Zinzani ⁽¹²⁾	Hainsworth ⁽¹³⁾	Kaminski ⁽¹⁴⁾	Marcus ⁽¹⁵⁾	Press ⁽¹⁶⁾	Czuczman ⁽¹⁷⁾	Hainsworth ⁽¹⁸⁾
Adina (urteak)	%37 > 60	56	53	65	49	53	50	49	57
LDH altua (%)	21,6	23	20	41	30	26	----	29	----
IFI									
1 % (0-1)	49	----	----	29	56	44	57	32	----
2 % (2)	31	----	----	36	44	35	35	42	----
3 % (3)	15	20	----	32		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
Bestelako datuak		B sintomak Tumore-masa			Erasandako hezur-muinik gabe				

2. TAULA: LEHEN LERROKO TRATAMENDUA

	Zk.	Tratamendua	% GO	JARRAIP: (hilabeteak)	PGB (%)	Biziraup. (%)	Aldeko datu pronostikoak
Hiddeman ⁽¹¹⁾	428	CHOP R-CHOP	17 20	18	-----	87 (3 urte) 97 (3 urte)	+
Zinzani ⁽¹²⁾	140	FM+R CHOP+R	71 51	19	71 (3 urte) 54 (3 urte)	94 (3 urte)	----
Hainsworth ⁽¹³⁾	62	RITUXIMAB	37	30	64 (2 urte)	65 (3 urte)	Ez
Kaminski ⁽¹⁴⁾	65	BEXXAR	75	61	59 (5 urte)	89 (5 urte)	++ +
Marcus ⁽¹⁵⁾	322	ZBP R-ZBP	10 41	30	-----	85 (3 urte) 89 (3 urte)	+
Press ⁽¹⁶⁾	90	CHOP-BEXXAR	69	27	81 (2 urte)	97 (2 urte)	++ +
Czuczman ⁽¹⁷⁾	38	R-CHOP	87	84	50 (7 urte)	-----	++
Hainsworth ⁽¹⁸⁾	86	R-CHOP/ZBP	55	42	62 (4 urte)	95 (3 urte)	+
Solal-Céigny ⁽⁶⁾	4167	----	----	90	-----	70 (5 urte) 50 (10 urte)	----

3. TAULA: BIGARREN LERROKO TRATAMENDUAK

	Solal-Céligny ⁽⁶⁾	Forstpointer ⁽²⁷⁾	Witzig ⁽²⁸⁾	Witzig ⁽²⁹⁾	Gordon ⁽³⁰⁾	Klasa ⁽³¹⁾	Weide ⁽³²⁾
Adina (urteak)	%37 > 60	60	60/57	54	-----	58/54	67
LDH altua (%)	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 edo gehiago)	27	-----	-----	-----	-----	-----	-----
HM Infiltrazioa (%)	48	55/49	Ez edo < %25	Ez edo < %25	-----	-----	-----
2 trat. edo gehiago (%)	----	47/34	2 trat. mediana	4 trat. mediana	2 trat. mediana	-----	-----

4. TAULA: BIGARREN LERROKO TRATAMENDUAK

	Zk.	Tratamendua	% GO	JARRAIP: (hilabeteak)	PGB (mediana)	Biziraup.
Forstpointer ⁽²⁷⁾	147	R-FZM FZM	33 13	18	16 hilabete 10 hilabete	%73 2 urtera %53 2 urtera
Witzig ⁽²⁸⁾	143	Zevalin Rituximab	30 16	----	14,2 hilabete 12,1 hilabete	antzekoa
Witzig ⁽²⁹⁾	57	Zevalin, Rituximab-i erresistenteak	15	----	TTF 6,8 hilabete	----
Gordon ⁽³⁰⁾	51	Zevalin	29	28,5	12,6 hilabete	Erantzun dutenen %/24: > 3 urte
Klasa ⁽³¹⁾	47 44	ZBP Fludarabina	52 64	42	9,1 hilabete 11 hilabete	44 hilabete 57 hilabete
Weide ⁽³²⁾	20	Bendamustina Mitoxantrone Rituximab	34	7	Erantzunaren iraupena 1-21 hilabete	----

5. TAULA: GHT AUTOLOGOA

	Solal-Cèligny ⁽⁶⁾	Lenz ⁽³⁴⁾	Deconminck ⁽³⁵⁾	Schouten ⁽³⁶⁾	Van Besian ⁽³⁷⁾	Gopal ⁽³⁸⁾
Adina	%37 ≥ 60 urte	49	50 / 51	48	49	46/49
LDH altua (%)	21,6	22,5 / 34,3	32 / 24	----	21 / 29	41 / 17
B Sintomak (%)	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 edo gehiago)	27	----	32,6 / 23,3	----	----	----

6. TAULA: GHT AUTOLOGOA

	Zk.	Tratamendua	Jarraipen-mediana urteak	PGB (%)	GGB (%)	Biziraup. (%)	Hilkortasun toxikoa	2. neo (%)
Lenz ⁽³⁴⁾	307	CHOP-IFN CHOP-AGHT	4,2	33,3 *,& 64,7	----	84	< %2,5	0
Deconminck ⁽³⁵⁾	172	CHOP-IFN CHOP-AGHT	5	----	48* 60	82	0	11,6
Schouten ⁽³⁶⁾	140	KIMIO GHT purga TPH purgarik ez	5,7	15 58 51	----	50	0 13,6 8,3	0
Van Besian ⁽³⁷⁾	904	176 GHT alo 131 AGHT purga 597 AGHT purgarik ez	3 4 3,5	----	45 39 31	51 62 55	30 14 8	5 ^(a) 9 ^(a)
Gopal ⁽³⁸⁾	125	AGHT Radioin. QT AGHT Kimio	> 5 urte	48* 29	----	67* 53	3,7 11	7,4 6,1

(*) Esangura estatistikoa
(&) Batez ere FLIPI altuan
(a) Hilkortasuna

7. TAULA: GHT ALOGENIKOA

	Zk. (LBG)	Adina (mediana)	Egokitzapena	HILK. (%)	EICH-a	EICH-c	jarraipen-mediana hilabeteak	GGB/PGB	Biziraupena
Senopian ⁽⁴²⁾	28 (7)	50	BEAM edo CFS-ICT edo Flu-Busulfan	19	II-IV % 26	Zabala: % 87	38	% 57	% 58
Tanimoto ⁽⁴³⁾	20 (9)	49	Fludarabina (+) CFS edo Bu edo MF edo 2CDA	25	% 35	% 75	12	% 70	% 70
Khoury ⁽⁴⁴⁾	49 (20)	55	Rituximab + Fludarabina + CSF	8,1	% 20	% 36	19	% 85	% 79
Robinson ⁽⁴⁵⁾	188 (52)	40	Fludarabina (+) CFS edo Bu edo MF	34 (2 urte)	% 37	% 17	9,4	----	% 50 (2 urte)
Faulkner ⁽⁴⁶⁾	65 (28)	45,6	BEAM + Alemtuzumab	13,3	I-II % 17	Mugatua: % 17	17	% 54	% 63
Morris ⁽⁴⁷⁾	88 (41)	48	Fludarabina + Melfalan+ Alemtuzumab	11	% 15	% 6,8	36	% 65	% 78

8. TAULA: EMAILEAREN LINFOZITOEN INFUSIOA (ELI)

	Zenbakia	Erantzuna (zk.)	Dosia
Senopian ⁽⁴²⁾	6 (*)	4	CD3: $5 \times 10^7 / 1 \times 10^8$
Khourri ⁽⁴⁴⁾	5 (*)	??	CD3: $1 \times 10^7 / 1 \times 10^8$
Robinson ⁽⁴⁵⁾	14	10	----
Faulkner ⁽⁴⁶⁾	13 (*)	5 (&)	5×10^6 1×10^7 eta igoztea
Morris ⁽⁴⁷⁾	17	7	$1,1 \times 10^7$

(*) Beste tratamenduekin batera
(&) 3tik 3 EMRekin

LINFOMA FOLIKULARRARI BURUZKO PROTOKOLOA

DONOSTIA OSPITALEA
Osakidetza / Euskal osasun zerbitzua
Begiristain pasealekua, z.g.
20014 Donostia-San Sebastián

Koordinatzailea
Julián Marín
Hematologia Klinikoko Zerbitzua

2007ko martxo

Diseinua eta maketazioa:
Komunikazio Unitatea

Lege-gordailua: SS-1440/06