

Inmuno-quimioterapia en el linfoma indolente B

Resultados de dos estudios prospectivos

multicéntricos:

LNH- PRO y LNH- PRO- 05

Análisis a largo plazo del esquema CVP-IFN α 2b

(Ensayo LNH-PRO)

Resultados terapéuticos con doble inmunoterapia (R-CVP-IFN)

en el Linfoma Folicular con FLIPI intermedio-alto y alto riesgo

(Ensayo LNH-PRO-05)

Tesis Doctoral

María Jimena Cannata Ortiz

2017

**A mi marido Chus y a mi hija Raquel,
por su amor, paciencia y apoyo,
gracias a ellos todo es más fácil**

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Reyes Arranz, por despertar mi pasión por los linfomas, y su dirección en el desarrollo de este trabajo.

A los colaboradores participantes de los ensayos que aparecen en este trabajo, por su buen hacer y perseverancia en la práctica clínica.

Dra. C. Nicolás, Dra. A. García-Noblejas, Dra MJ. Requena, Dr J. Lopez, Dra P. Sabin, Dra P. Zamora, Dr S. Montes, Dr MA. Piris, M. Santos.

A mis compañeros del servicio de Hematología del Hospital Universitario la Princesa por compartir los fracasos y triunfos de nuestra especialidad.

GLOSARIO

Ac: Anticuerpo

Ag: Antígeno

CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona

CNIO: Centro Nacional de Investigación Oncológica

CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events

CVP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMR: Enfermedad mínima residual

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

IFN: Interferon

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulation Factor

GELA: Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte

GISL: Gruppo Italiano Studio Linfomi

ID: Intensidad de dosis

ILI: Italian Lymphoma Intergroup

IPI: International Prognostic Index

LDH: Láctico Deshidrogenasa

LF: Linfoma Folicular

LNH: Linfoma No Hodgkin

LYSA: Lymphoma Study Association

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue

MO: Médula ósea

MU: Millones de Unidades

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Polimerase Chain Reaction

R: Rituximab

RC: Remisión completa

RP: Respuesta parcial

SG: Supervivencia Global

SGE: Supervivencia Global Específica

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

TAC: Tomografía axial computerizada

TCE: Traumatismo Craneo-encefálico

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

INDICE DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCION _____ página 13

2.- CARACTERISTICAS CLINICO-BIOLOGIAS Y FACTORES

PRONOSTICO DE LOS LINFOMAS INDOLENTES _____ página 15

2.1.- LINFOMA FOLICULAR

2.1.1.- Factores Pronósticos para la supervivencia libre de progresión y global

2.2.- LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL

2.2.1.- Linfomas MALT

2.2.2.- Linfoma marginal esplénico

2.2.3.- Linfoma de la zona marginal ganglionar

2.3.- LINFOMA LINFOCITICO DE CELULA PEQUEÑA

2.4.- LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE

3- TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS INDOLENTES _____ página 25

3.1.- TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR

3.1.1.- El tratamiento del LF localizado

3.1.2.- El tratamiento del LF avanzado

3.1.3.- ¿Qué cuestiones siguen abiertas en el tratamiento de estos pacientes?

3.2.- TRATAMIENTO DE ENTIDADES INDOLENTES DISTINTAS DEL FOLICULAR

4- RACIONALIDAD DE ESTE TRABAJO _____ página 37

4.1.- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO EXTENDIDO DEL ENSAYO LNH-PRO.

4.2.- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

5.- OBJETIVOS _____ página 45

5.1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO EXTENDIDO LNH- PRO

5.2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO LNH PRO-05

6.- DISEÑO DEL ESTUDIO EXTENDIDO LNH-PRO _____ página 47

6.1.- POBLACION DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

6.2.- EVALUACION DEL LINFOMA AL DIAGNOSTICO, VALORACION DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

6.3.- TRATAMIENTO

6.4.- DEFINICION DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

6.5.- METODO ESTADISTICO

7.- RESULTADOS DEL ENSAYO LNH-PRO _____ página 53

7.1.- CARACTERISTICAS DE LA SERIE

7.2.- ANALISIS DE TOXICIDAD

7.2.1.- Análisis de la toxicidad en inducción y en mantenimiento

7.2.2.- Análisis de la toxicidad a largo plazo

7.3.- ANALISIS DE EFICACIA

7.3.1.- Respuesta a inmuno-quimioterapia de inducción

7.3.2.- Análisis de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

7.3.3.- Impacto de la progresión precoz en la supervivencia del linfoma folicular

7.3.5.- Análisis de factores pronóstico asociados a supervivencia libre de progresión y global.

8.- DISCUSION DE RESULTADOS DEL ESTUDIO EXTENDIDO

LNH-PRO _____ página 73

9.- DISEÑO DEL ESTUDIO LNH-PRO-05 _____ página 81

9.1.- POBLACION DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

9.2.- EVALUACION DEL LINFOMA AL DIAGNOSTICO, VALORACION DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO.

9.3.- TRATAMIENTO

9.4.- DEFINICION DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

9.5.- METODO ESTADISTICO

10.- RESULTADOS DEL ESTUDIO LNH-PRO-05 _____ página 85

10.1.- CARACTERISTICAS DE LA SERIE

10.2.- ANALISIS DE LA TOXICIDAD DEL ESQUEMA

10.3.- ANALISIS DE EFICACIA

10.3.1- Respuesta a inmuno-quimioterapia de inducción

10.3.2.- Análisis de las respuestas moleculares.

10.3.3- Análisis de la supervivencia libre de progresión y global

10.3.4.-Análisis comparativo de eficacia frente al estudio LNH-PRO

11.- DISCUSION DE RESULTADOS DEL ESTUDIO

LNH-PRO-05 _____ página 95

12.- CONCLUSIONES FINALES _____ página 101

13.- BIBLIOGRAFIA _____ página 105

14.- ANEXOS _____ página 117

1. INTRODUCCION

Los denominados linfomas indolentes, engloban aquellas entidades que se caracterizan por tener un crecimiento lento, escasa sintomatología, y una supervivencia prolongada aún en ausencia de tratamiento. A lo largo de los años, la clasificación de estas entidades ha ido cambiando gracias a un mayor conocimiento del comportamiento clínico y biológico de los mismos, y a los avances conseguidos en el área de diagnóstico. La clasificación de la OMS de 2008, recientemente revisada incluye en este grupo las siguientes entidades: el linfoma folicular, los linfomas de la zona marginal (de la zona marginal extraganglionar o MALT, de la zona marginal ganglionar y el de la zona marginal esplénico), el linfoma linfocítico de célula pequeña y el linfoma linfoplasmocitoide ^{1,2} (Tabla 1).

Tabla 1. Entidades indolentes según la OMS

O.M.S.
Linfoma Folicular grado 1, 2 y 3a
Linfoma zona marginal
- Extraganglionar o Linfoma MALT
- Esplénico
- Ganglionar
Linfoma Linfocítico de célula pequeña
Linfoma Linfoplasmocitoide

Los linfomas indolentes representan el 35% - 45% del total de los LNH, siendo el más frecuente el linfoma folicular (20-25%), al cual siguen en frecuencia los linfomas de la zona marginal (10%), el linfocítico (6%) y el linfoplasmocitoide (1%). Inciden mayoritariamente en la edad adulta, en la 6ª-7ª década de la vida, y se caracterizan porque los pacientes se encuentran asintomáticos a pesar de presentar enfermedad avanzada al diagnóstico (múltiples adenopatías y afectación medular frecuente), a excepción de los linfomas MALT que habitualmente debutan con enfermedad localizada y curso clínico estable.

**2. CARACTERISTICAS CLINICO-BIOLÓGICAS
Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS
LINFOMAS INDOLENTES**

2.- CARACTERISTICAS CLINICO-BIOLÓGICAS Y FACTORES PRONOSTICOS DE LOS LINFOMAS INDOLENTES

2.1.- LINFOMA FOLICULAR (LF)

Es el segundo linfoma B más frecuente en Occidente (20-25%), y el más frecuente entre los linfomas indolentes, con una incidencia anual en nuestro medio de 2,9 casos/100.000 habitantes/año ³.

La clasificación de la OMS considera 3 subtipos histológicos (grados 1, 2, y 3). En la actualidad se considera que la distinción entre grados 1 y 2 ya no es necesaria pues ambos tienen un comportamiento clínico similar. Sin embargo, se mantiene la diferenciación entre grados 3a y 3b, por sus diferencias biológicas y de comportamiento. El grado 3a presenta fenotipo de “centro germinal” (CD10+, Bcl2+, Bcl6+ y IRF4/MUM1-), con translocación de Bcl-2 en la mitad de casos. Por el contrario, el LF grado 3b que se considera que está más relacionado a nivel fenotípico y molecular con el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) ⁴.

El LF se trata de un linfoma con escasa actividad mitótica en la cual la ventaja proliferativa radica en la sobreexpresión de la proteína Bcl-2 (antiapoptótica), principalmente debido a la translocación t(14;18)(q32;q21), detectada en 70-90% de casos. Esto provoca que durante el proceso de maduración la célula sea incapaz de entrar en apoptosis, haciéndola que sea más propensa a acumular alteraciones cromosómicas. Sin embargo, la t(14;18) se ha detectado también en la sangre de adultos sanos, la mayoría de los cuales no desarrollarán un linfoma folicular, lo que sugiere que se trata de un evento primario, insuficiente por sí mismo para generar el linfoma y que son

necesarios eventos oncogénicos secundarios para desarrollar el cuadro clínico^{5,6}. Así pues, se han descrito otras alteraciones cromosómicas consideradas “hits” oncogénicos secundarios, entre los que destacan las pérdidas de los cromosomas 1p36 y 6q, y la ganancia de 7, 18 y X⁷. Además, en los últimos años gracias al avance en las técnicas de secuenciación génica, se han identificando mutaciones recurrentes que afectan al gen Bcl-6, a genes supresores (EPHA), oncogenes (EZH2) y a genes modificadores de histonas (MLL2, EPHA7, CREBBP)⁸⁻¹¹. Aunque sus mecanismos no están completamente dilucidados aún, estos hallazgos vienen a confirmar la complejidad en la linfomagénesis de esta entidad que depende de la interacción y concurrencia de diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas. Los pacientes tienen una mediana de edad de 60 años y debutan habitualmente con enfermedad diseminada e infiltración medular (70%), aunque suelen estar asintomáticos y presentar escasas alteraciones analíticas. La elevación de la lácticodeshidrogenasa (LDH) sérica es poco frecuente (20%-30%) y debe hacernos sospechar que se trate de un LF grado 3b o la posibilidad de transformación, sobre todo si existen afectaciones voluminosas. La evolución de los estos pacientes es muy heterogénea y poco predecible con los medios que disponemos en la práctica habitual. Algunos pacientes sobreviven más de 20 años, mientras que otros presentan una enfermedad rápidamente progresiva con frecuentes recaídas y supervivencia de poco más de 5 años a pesar de debutar con características clínicas similares. Por otro lado, se estima que el riesgo de transformación del LF a un linfoma agresivo es de un 3% anual, evento que cuando se produce también acorta significativamente la supervivencia global.

2.1.1.- Factores Pronósticos para la supervivencia libre de progresión y global

Dada la heterogeneidad en el comportamiento del linfoma folicular, a lo largo de los años se han intentado establecer diversos índices que nos permitieran identificar a aquellos pacientes con una supervivencia libre de progresión y global acortada.

El IPI del LDCGB que se aplicó inicialmente para el LF no es útil ¹². A partir del año 2000, surgen índices específicos para el linfoma folicular basados en parámetros clínico biológicos, como son el ILI, el FLIPI y el FLIPI-2 ¹³⁻¹⁵ (Tabla 2). El índice FLIPI es el más sólido y utilizado, aunque se desarrolló a partir de pacientes tratados en la era pre-rituximab, ha demostrado discriminar muy bien pacientes con supervivencias significativamente diferentes en pacientes ya tratados con rituximab ¹⁶.

Sin embargo, el FLIPI no es suficiente, pues dentro de un mismo grupo de riesgo observamos cómo pacientes tratados de forma similar tienen comportamiento y evolución muy diferente.

En los años siguientes, se han tratado de identificar otros factores biológicos o genéticos con valor pronóstico. El estudio más importante, de Dave y colaboradores, demostró por primera vez que las células del microambiente no tumoral eran altamente predictivas de supervivencia con independencia de las variables clínicas del FLIPI ¹⁷. Observaron que la presencia predominante de genes relacionados con algunos subtipos de linfocitos Th se asociaba con una mayor supervivencia, mientras que la expresión de genes relacionados con la activación de los macrófagos se correlacionaba con un pronóstico desfavorable.

Tabla 2. Índices pronósticos para el Linfoma Folicular

Índice	Parámetros	Grupo Riesgo	SG 5 años	SG a 10 años
IPI para BG (N=125)	Edad ≥ 60	Bajo 0-1		73.6%
	AA III-IV	Interm.-Bajo 2		45.2%
	Extragañlionar ≥2	Interm.-Alto 3		53.5%
	ECOG ≥ 2	Alto 4-5		0%
	LDH elevada			
ILI (N =987)	Edad >60	Bajo 0-1	90%	65%
	Sexo masculino	Intermedio 2	75%	54%
	Síntomas B	Alto 3-6	38%	11%
	Extragañlionar >1			
	LDH elevada VSG elevada			
FLIPI (N =1795)	Edad > 60	Bajo 0-1	91%	71%
	Hemoglobina <12g/dl	Intermedio2	78%	51%
	LDH elevada	Alto 3-5	53%	36%
	AA III-IV			
	A.Gañlionares > 4			
FLIPI-2 (N=942)	Edad > 60		SLP 3 años	SLP 5 años
	Afectación medular	Bajo 0-1	90.9%	79.5%
	Hemoglobina <12g/dl	Intermedio 2	69.3%	51.2%
	Adenopatía > 6 cm B2-microgl. elevada	Alto 3-5	51.3%	18.8%

Estudios posteriores han intentado reproducir estos mismos resultados utilizando técnicas de inmuno-histoquímica^{8,18,19}. Se ha podido observar que la presencia de linfocitos T reguladores FOXP3 + de distribución “folicular” predicen una menor supervivencia y mayor riesgo de transformación¹⁸. Sin embargo, otros grupos no han obtenido datos concordantes. Es probable que los diferentes tratamientos empleados influyan de forma distinta sobre estas poblaciones y esto dé lugar a resultados contradictorios, y, por tanto, difícilmente interpretables. En la actualidad el estudio de estos biomarcadores

está restringido al ámbito de la investigación sin que por el momento sea posible su aplicación en la práctica clínica diaria.

Un trabajo reciente constata el valor pronóstico de la recaída precoz. En una serie de pacientes con LF tratados con R-CHOP, se observó que en aquellos que recaían antes de los 2 años, la supervivencia estaba significativamente acortada, sin que se pudiera identificar ningún factor al diagnóstico que predijese dicho comportamiento ²⁰. Más recientemente, se ha publicado el índice m7-FLIPI, que integra el ECOG y las variables del FLIPI con el estado mutacional de 7 genes relacionados con el linfoma folicular (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* y *CARD11*). En este estudio se observó que el m7-FLIPI discrimina mejor al grupo de alto riesgo, que presenta una SG a 5 años del 38% frente al 77% en el resto de pacientes ²¹. En la misma línea, Vindi y colaboradores, han identificado que existe un mayor porcentaje de pacientes con m7-FLIPI de alto riesgo entre aquellos que progresan en los 2 primeros años, hecho que como ya comentamos, tiene un impacto muy negativo en la supervivencia ²². Sin embargo, los estudios de mutaciones no están disponibles en la práctica clínica habitual por lo que este índice es difícilmente aplicable en la actualidad.

Es necesario validar y consolidar estos hallazgos pues abrirían un amplio abanico de posibilidades encaminadas a la elección individualizada del tratamiento según el riesgo de cada paciente.

2.2.- LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL

En este grupo se contemplan tres entidades: 1) el linfoma de la zona marginal asociado a mucosas (MALT); 2) el linfoma de la zona marginal esplénico

(LEZM) y 3) el linfoma de la zona marginal ganglionar. Representan el 10% de todos los linfomas, siendo el MALT el más frecuente (8% de los LNH). Los linfomas MALT tienen una mayor supervivencia (89% a los 5 años) que la observada con la forma esplénica (80%) o ganglionar (76,5%). En su desarrollo adquiere gran importancia la existencia de una estimulación inmune persistente (por procesos autoinmunes o infección), que condicionará la selección y proliferación de clones que escaparán a la inmunovigilancia. Es frecuente encontrar trisomía de los genes 3 y 18, lo que implicará la desregulación de gran número de genes que participan en vías de señalización (como la del BCR, Wnt y quimioquinas) así como en la regulación del ciclo celular y apoptosis²³.

2.2.1.- Linfomas MALT

Se desarrollan en el tejido linfoide asociado a mucosas y la localización más frecuente es el tracto gastrointestinal, siendo el estómago el órgano más afectado (85%). Le siguen el pulmón, anejos oculares, piel, tiroides y mama. Mayoritariamente se diagnostican en estadios localizados, aunque un 20% - 30% de los casos presentan afectación sistémica.

Se han identificado patógenos asociados con el desarrollo de estos linfomas: el *H. pylori* con el MALT gástrico, la *Chlamydia psittaci* con el MALT de órbita, el *Campylobacter jejuni* con el MALT intestinal, la *Borrelia burgdorferi* con el MALT cutáneo, y el virus de la Hepatitis C (VHC) con el de la zona marginal esplénica y ganglionar. Además de la trisomía 3 y 18, es frecuente encontrar deleciones de 6q23 (que implican la vía del NF- κ B), o ganancias de 6p²³. La translocación t(11;18) se observa en un 25-50% de casos, originando una

proteína de fusión resultado de la unión del *gen API2* (antiapoptótico) con el *gen MALT1*.

2.2.2.- Linfoma marginal esplénico

Los pacientes suelen debutar con linfocitosis y esplenomegalia de tamaño variable y con escasas adenopatías. El curso clínico suele ser lento y el tratamiento dependerá de la aparición o no de síntomas relacionados con la infiltración medular o la esplenomegalia. Es frecuente la pérdida alélica del cromosoma 7q21-22 (40%) que condiciona la desregulación del gen CDK6 condicionando el paso a *fase S* de la célula tumoral. Existen 2 índices pronósticos específicos para estos linfomas que se basan principalmente en parámetros analíticos. El primero utiliza el valor de hemoglobina, LDH y albúmina, y clasifica a los pacientes en 3 grupos con supervivencia global del 88%, 73% y 50% a 5 años ²⁴. Recientemente, Montalbán y colaboradores, comunicaron un nuevo índice (HPLL), que considera los niveles de hemoglobina, plaquetas, LDH y afectación ganglionar extra-hiliar, y discrimina 3 grupos con supervivencia libre de enfermedad significativamente diferentes (94%, 78% y 69% a 5 años) ²⁵.

2.2.3.- Linfoma de la zona marginal ganglionar

Se trata de linfomas con patrón histológico de infiltración ganglionar similar al de los linfomas MALT, pero sin evidencia de enfermedad extraganglionar, con excepción de la afectación parotídea. Su pronóstico clínico es por lo general peor que el del resto de los linfomas de este grupo.

2.3.- LINFOMA LINFOCITICO DE CELULA PEQUEÑA

Representa el 6% de los linfomas y junto a la leucemia linfática crónica (LLC) forman una misma entidad. En general se considera linfoma cuando lo que predomina es el componente adenopático y la linfocitosis es menor de $5 \times 10^9/L$. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o con alteraciones analíticas de tipo autoinmune. Las alteraciones citogenéticas son frecuentes e idénticas a las de la LLC (la delección 13q14; la trisomía 12; la $t(14;19)(q32;q13.1)$ y las delecciones de 11q22-23, 6q21 y de 17p13).

2.4.- LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE

Es una entidad muy poco frecuente (1% de todos los linfomas). Se caracteriza por la presencia de adenopatías con o sin organomegalias, y la presencia de un componente monoclonal con actividad autoinmune que puede ocasionar anemia (por autoanticuerpos o crioaglutininas), neuropatía o coagulopatía (por unión a factores de la coagulación y/o plaquetas). En un 90% de pacientes se identifican mutaciones somáticas del gen *MYD88-L265P* (una molécula de la familia de receptores de IL-1), que activa la vía de señalización del NF- κ B lo cual le confiere la ventaja proliferativa.

Tabla 3. Resumen de alteraciones genéticas más características de los linfomas indolentes

Tipo de LNH	Alteración genética	Oncógen afectado
Linfoma Folicular	t (14;18) <i>EPHA7</i> <i>TNFRSF14</i> <i>CREBBP, EP300..</i> <i>EZH2</i>	BCL 2 – IgH genes supresores de tumor (via ERK y SRC) modificadores de histonas oncogen
Linfomas de la zona marginal (todos)	Trisomía 3 y 18	Múltiples genes afectados
MALT	t (11;18) t (14;18) t (1;14) t (3;14)	API2-MALT1 IgH- MALT-1 IgH- BCL 10 IgH- FOXP1
Marginal Esplénico	Delecion 7q21-22	Disregulación gen CDK6
Linfoma Linfocítico de célula pequeña	Zap-70 Delección 11q22-23	TK asociada a TCR ATM (regulador del ciclo y reparación DNA)
Linfoma linfoplasmocitoide	Mutaciones <i>MYD88</i>	

3. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS INDOLENTES

3.- TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS INDOLENTES

Hasta la década de los 90, los estudios publicados aplicaban quimioterapia basada en agentes alquilantes, con mayor o menor intensidad, a todos los linfomas de este grupo independientemente de la entidad. Con el paso del tiempo, el mejor conocimiento biológico y clínico de las diferentes entidades ha llevado a que se realice un abordaje terapéutico más dirigido a cada entidad. Dado que el linfoma folicular es la entidad predominante en la mayoría de estos estudios, me referiré más extensamente al tratamiento de esta entidad.

3.1.- TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR

3.1.1.- El tratamiento del LF localizado

Cabe destacar que los pacientes con linfoma folicular localizado merecen una mención especial aparte, pues se consideran curables. Constituyen un grupo muy poco frecuente (<15%), que engloba a pacientes con estadios Ann Arbor I-II sin masas voluminosas (>5 ó 7 cm). El tratamiento de elección para estos pacientes es la radioterapia sobre el campo afecto (Tabla 4). Esto se deduce de varios estudios con largo seguimiento que demostraron que la radioterapia (RDT), con dosis de 35-45 Gy, lograba tasas de SLP de 50% a 15 años con altas probabilidades de curación para aquellos pacientes que mantenían la remisión más de 10 años ²⁶. Más tarde se comprobó que con la reducción del área irradiada (campo afecto) y de la dosis administrada (20-35 Gy) se mantenía la eficacia pero se reducía la toxicidad a largo plazo ²⁶⁻²⁸. El tratamiento combinado (quimio-radioterapia o inmuno-radioterapia) es una opción empleada por algunos grupos pero no consolidada, puesto que aunque

incrementa la SLP no se ha observado una mejora en la supervivencia a 10 años ^{29,30}.

Tabla 4. Radioterapia para el tratamiento del Linfoma Folicular localizado

Centro	N	Tratamiento	SG 10 años (%)
Mc Manus (Stanford)	177	RDT 35-50 Gy	64
Kelsey (BNLI)	82	RDT 35 Gy	64
Gospodarowicz (P. Margaret)	596	RDT 20-35 Gy	58
Campbell (Br. Columbia)	237	RDT regional vs. RDT nodal	66

3.1.2.- El tratamiento del linfoma folicular avanzado

La mayor parte de los pacientes con linfoma folicular (>85%), debutarán con enfermedad extendida (III-IV de Ann Arbor), lentamente progresiva, con elevadas tasas de respuesta a la quimio y radioterapia, y supervivencia mayor de 10 años. A pesar de ello, se considera una enfermedad incurable, en la que los pacientes acaban falleciendo como consecuencia de una enfermedad progresivamente más refractaria, de la comorbilidad propia de la edad o la derivada de los tratamientos empleados.

Por lo general, en los estudios actuales, los criterios para iniciar tratamiento en el linfoma indolente se basan en la existencia o no de síntomas relacionados con el linfoma definida como “alta carga tumoral”, según los criterios del Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires (GELF) o del British National Lymphoma Investigation (BNLI) ³¹ (Tabla 5).

Tabla 5. Criterios para iniciar tratamiento en el Linfoma Folicular avanzado sintomático

Criterios del BNLI	Criterios del GELF
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresión generalizada de adenopatías en los 3 meses previos ▪ Afectación orgánica con compromiso vital ▪ Infiltración renal (aun con función conservada) ▪ Afectación macroscópica hepática ▪ Lesiones óseas ▪ Presencia de síntomas sistémicos o prurito ▪ Infiltración medular significativa con citopenias asociadas: <ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina < 10g/dl - Leucocitos < 1500 cels/mm³ - Plaquetas < 100.000/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia de síntomas sistémicos ▪ ECOG > 1 ▪ LDH o β2-microglobulina elevadas ▪ Enfermedad voluminosa, definida por alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - masas > 7 cm - afectación de ≥ 3 ganglios en diferentes territorios con diámetro > 3 cm - esplenomegalia sintomática - síndrome compresivo (gastrointestinal, ureteral, etc) - derrame pleural, cardiaco o ascitis
<p>“BAJA masa tumoral” Ausencia de todos los criterios</p>	<p>“ALTA masa tumoral” Presencia de al menos 1 criterio</p>

.-El tratamiento del LF avanzado asintomático con baja carga tumoral

La estrategia de elección en estos pacientes sigue siendo la “vigilancia expectante” o “watch & wait” (W&W). Esta recomendación procede de estudios aleatorizados con largo seguimiento. En éstos se demuestra que demorar el inicio del tratamiento quimioterápico hasta la aparición de síntomas no compromete la calidad de la respuesta, no incrementa el riesgo de transformación ni disminuye la supervivencia³¹⁻³³. En el estudio inglés, además se observó que hasta un 40% de los pacientes mayores de 70 años no precisaban quimioterapia en 10 años, y que más del 30% fallecían de causas no relacionadas con el linfoma, principalmente debido a segundas neoplasias y eventos cardiovasculares.

En los últimos años, el uso generalizado del rituximab y su bajo perfil de toxicidad han querido desbancar esta estrategia. Los estudios publicados han utilizado como objetivo el “tiempo hasta la necesidad de tratamiento”, y como es obvio, éste fue superior en los pacientes que recibieron rituximab al diagnóstico, sin que por ello se observara un impacto en la supervivencia global³⁴. Sería deseable que el objetivo a plantear en este tipo de estudios fuese el “tiempo hasta la necesidad de un 2º tratamiento” o en último término la “supervivencia global”. Este fue el enfoque planteado por el grupo francés en su estudio de cohortes, en el cual se analizó el “tiempo hasta el fallo de tratamiento” (TFT), con la particularidad de que para el grupo de W&W el primer tratamiento no fue considerado evento³⁵. Los resultados mostraron que tanto el TFT como la supervivencia fueron similares en ambos grupos, confirmando que incluso en la era del rituximab sigue vigente la “vigilancia expectante”. Esta aproximación supone mantener al paciente en un estrecho e indefinido control periódico.

Otra estrategia planteada en esta misma población ha sido el uso de rituximab de mantenimiento frente al re-tratamiento en la recaída, en pacientes que habían respondido previamente a rituximab. Se demostró que los pacientes re-tratados mostraban igual tiempo hasta el fallo del primer tratamiento, con menor necesidad de quimioterapia, con lo que se ahorraban costes y efectos adversos, sin detrimento de la calidad de vida percibida, por lo que en este escenario no se recomienda el uso de rituximab de mantenimiento³⁶.

.- El tratamiento del LF avanzado sintomático o con alta carga tumoral

La situación de los pacientes con enfermedad avanzada sintomática y con alta carga tumoral es distinta, pues el tratamiento va sobre todo dirigido a controlar la afectación sistémica y los síntomas derivados de ésta.

El tratamiento de estos pacientes ha evolucionado mucho a lo largo de las últimas décadas. Los primeros estudios en linfoma indolente utilizaban esquemas de poliquimioterapia basados en agentes alquilantes, antraciclinas y análogos de purinas, que comunicaban SLP y SG a 5 años del 20%-50% y 50%-70%, respectivamente. Se constató que, a mayor intensidad de dosis, la tasa de remisiones completas y la duración de las respuestas eran superiores. Sin embargo, esto no se tradujo en un incremento de la SG debido a su mayor toxicidad. Este es el caso de los análogos de purinas y de las dosis altas de quimioterapia seguidas de TPH autólogo tras la 1ªRC, tan de moda entre la década de los 90 y el 2000, que han sido ya relegados a fases posteriores de la enfermedad y sólo para casos seleccionados, dado que se asocian a una mayor morbi-mortalidad (4%-13%) derivada fundamentalmente del incremento de infecciones oportunistas graves y de la incidencia de segundas neoplasias. A partir de los 90, hemos asistido a un incremento progresivo de la supervivencia de estos pacientes, estimada ya en más de 20 años. Este avance se ha producido debido a una mejora de los tratamientos de rescate y soporte, pero principalmente gracias a la introducción de agentes con acción inmunomoduladora y antiproliferativa, sinérgica con la quimioterapia, como son el IFN α y el Rituximab ^{37,38}. El interferón (IFN), fue el primer inmunomodulador utilizado que obtuvo la indicación en el tratamiento de primera línea del LF. Se ha demostrado que tiene acción sinérgica con los agentes alquilantes y

antracíclicos, y que estimula la respuesta inmune incrementando la actividad de las células NK y de los macrófagos. La dosis habitualmente empleada ha sido entre 3 y 5 MU/m². Varios estudios aleatorizados demostraron que el IFN asociado a la quimioterapia de inducción prolongaba significativamente la duración de la respuesta obtenida. Esto fue confirmado en un meta-análisis posterior que además constató un incremento significativo en la supervivencia cuando el IFN se administraba en asociación con antraciclinas, o en los casos en que la dosis de IFN era suficiente (dosis individual > 5 MU/m² ó dosis acumulada ≥ 36 MU/mes) ³⁹. En nuestra experiencia, la adición de IFN (3 MU/m², 3 veces/semana durante 12 semanas) al esquema de quimioterapia CVP, con dosis de ciclofosfamida 2 g/m² ⁴⁰, demostró que se incrementaba la mediana de SLP hasta 7 años frente a los 2,5 años en los que recibieron quimioterapia sola ⁴¹. En la actualidad, su utilización está relegada al ámbito de estudios clínicos, y no se ha extendido más por la posterior aparición del rituximab y el inconveniente de los efectos pseudo-gripales que induce fundamentalmente al comienzo del tratamiento, y que condiciona su suspensión en un 10%-15% de los pacientes.

A partir del 2000 entró en escena el Rituximab, generalizándose su uso a partir de entonces. Aunque se desconoce su mecanismo de acción predominante, se sabe que tiene citotoxicidad a través de la activación del complemento y dependiente de anticuerpo, y que induce apoptosis caspasas-dependiente en presencia de células con receptor Fc-gamma. Ha demostrado ser sinérgico con diferentes citotóxicos y esquemas de poliquimioterapia. En la actualidad, la inmuno-quimioterapia con rituximab se ha posicionado como tratamiento de elección en primera línea en base a los resultados de 4 estudios aleatorizados,

que demostraron incrementos significativos en la SLP y en la SG (superiores al 70% y 80%, respectivamente) tras un corto seguimiento (mediana de 4 años)⁴²⁻⁴⁵.

Asimismo, el beneficio en el control de la enfermedad de la terapia de mantenimiento con rituximab ha quedado consolidado tras el estudio PRIMA, dónde se observa que con una mediana de seguimiento de 3 años se incrementa la SLP desde el 57.6% hasta el 75% ($p < 0.0001$)⁴⁶.

3.1.3.- ¿Qué cuestiones siguen abiertas en el tratamiento de estos pacientes?

A pesar de la mejoría de los resultados obtenidos en los últimos años, existen una serie de aspectos que deberemos tener en cuenta a la hora de decidir y el tipo de tratamiento a utilizar:

¿Qué esquema de poliquimioterapia es el más indicado para combinar con la inmunoterapia?

Por el momento no existe consenso en este aspecto. Clásicamente el esquema más empleado ha sido el CHOP, aunque esto no implica que sea superior al resto. En la era pre-rituximab, un meta-análisis mostró que se conseguía un mejor control de la enfermedad con esquemas que incluían antraciclinas, aunque la supervivencia no se veía incrementada de forma significativa. En cambio, con estos esquemas sí se observaba una mayor incidencia de mielo y cardiotoxicidad (RR 4.55; IC 0.92-22.49)⁴⁷. Hasta la fecha sólo existen dos estudios aleatorizados comparando diferentes esquemas de inmun-quimioterapia. El estudio italiano comparó los tres esquemas de inmuno-

quimioterapia más utilizados en la actualidad (R-CHOP, R-CVP con 750 mg/m² de ciclofosfamida y R-FM) ⁴⁸. Los resultados mostraron una elevada eficacia del esquema R-FM, pero a costa de un incremento de las neoplasias hematológicas, por lo que los autores recomendaban la utilización del R-CHOP por su menor perfil de toxicidad y eficacia similar. En un segundo estudio, se comparó R-CHOP frente a un R-bendamustina. En él se demostró que los pacientes tratados con bendamustina presentaban mayor SLP con menor perfil de toxicidad ⁴⁹. Ninguno de estos estudios tiene sin embargo el seguimiento suficiente para poder detectar diferencias en la supervivencia global a largo plazo entre los distintos esquemas.

¿Es válido el uso de la SLP como variable subrogada de SG?

La mayor parte de estudios publicados utilizan la SLP como variable subrogada de la SG por su factibilidad. Sin embargo, esta asunción no es necesariamente cierta en el caso de los linfomas indolentes al concurrir diferentes circunstancias:

a) los buenos resultados de los tratamientos de rescate empleados dificultan la evaluación del efecto que la terapia inicial puede tener sobre la supervivencia global.

b) la acumulación de eventos tóxicos secundarios a los tratamientos empleados de forma secuencial, a lo largo de la vida de los pacientes, y que van a condicionar la tolerancia o impedir la administración de una terapia adecuada, con el consecuente impacto sobre la supervivencia de los pacientes.

c) la edad avanzada de la población afectada y la comorbilidad asociada van a condicionar la tolerancia a los diferentes esquemas.

Sin embargo, en este sentido, son pocos los estudios que exploran o comunican de forma sistemática la toxicidad tardía derivada de los tratamientos empleados o la mortalidad tardía observada en estos pacientes. El ensayo francés, que utiliza doble inmunoterapia (interferón y rituximab) asociada a quimioterapia, es el único estudio que, tras una mediana de seguimiento de 8 años, comunica la incidencia de segundas neoplasias⁵⁰.

¿Qué pacientes van a necesitar un tratamiento más temprano o más intensivo para lograr un mejor control de la enfermedad?

A pesar de la mejoría observada en los últimos años, existen pacientes en los que las recaídas siguen produciéndose y condicionan la existencia de una enfermedad progresivamente más refractaria. En general, estos casos se corresponden con pacientes con factores de riesgo adverso. Sin embargo, los índices de riesgo vigentes no siempre son capaces de identificarlos, ni tampoco de definir con precisión cuándo iniciar el tratamiento o cuál debe ser su intensidad. Este aspecto es necesario para poder realizar un enfoque terapéutico dirigido, y así valorar cuándo y qué fármacos deberemos reservar para estadios más avanzados.

3.2.- TRATAMIENTO DE ENTIDADES INDOLENTES DISTINTAS DEL FOLICULAR

En el resto de entidades de comportamiento indolente la aproximación terapéutica ha seguido las mismas pautas que el linfoma folicular, pues clásicamente éstas se incluían dentro de las series de la mayoría de estudios publicados.

El mejor conocimiento biológico, etiopatogénico y clínico de cada una de estas entidades ha propiciado que el tratamiento actual sea más individualizado. Este es el caso del linfoma linfocítico, que actualmente sigue las mismas pautas de tratamiento que la leucemia linfática crónica, al considerarse parte de la misma enfermedad. El linfoma linfoplasmocitoide no tiene un algoritmo de tratamiento específico por su baja incidencia y la escasez de estudios con buen nivel de evidencia. Sin embargo, en los últimos años se han aplicado estrategias similares a las del mieloma múltiple basándose en su ontogenia común⁵¹. En el caso del linfoma de la zona marginal esplénico, los estudios han avalado la estrategia de la “vigilancia expectante” hasta la aparición de síntomas o citopenias secundarias. En el momento en que se precisa tratamiento, la esplenectomía es la terapia de elección, pues ofrece una elevada tasa de remisiones, revirtiendo incluso la afectación medular, con SLP y SG mayores del 80% a largo plazo, y la poliquimioterapia se reserva para casos en los que la esplenectomía fracasa.

4. RACIONALIDAD DE ESTE TRABAJO

4.- RACIONALIDAD DE ESTE TRABAJO

En este trabajo se analizan los resultados de 2 ensayos multicéntricos realizados consecutivamente en pacientes con linfomas indolentes tratados homogéneamente durante el periodo 1990-2001 y 2005-2013, respectivamente.

Con ellos se ha buscado dar respuesta a algunas de las cuestiones planteadas en el punto 3.1.4 expuesto anteriormente.

En concreto:

1.- Análisis de la evolución a largo plazo de los pacientes participantes en el estudio LNH-PRO

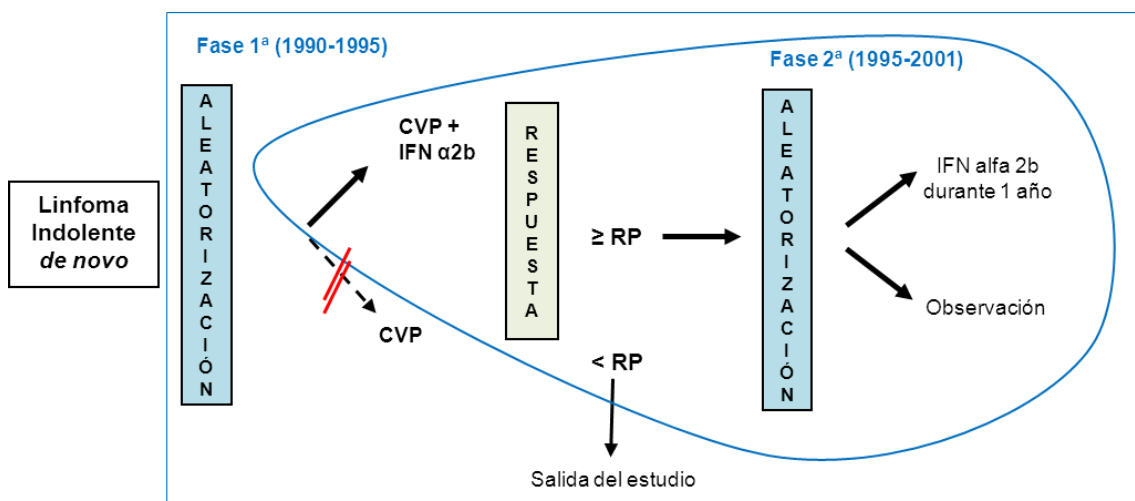
2.- Análisis de eficacia y toxicidad del estudio fase 2, LNH-PRO-05, utilizando un esquema de quimioterapia con doble inmunoterapia en primera línea en pacientes con FLIPI ≥ 2 .

4.1.- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO EXTENDIDO DEL ENSAYO LNH-PRO

En 1990 se generó un estudio fase 3 aleatorizado en el que participaron 7 centros españoles con el objetivo de valorar el papel de un inmunomodulador en asociación con la quimioterapia estándar en el tratamiento de primera línea y su papel en mantenimiento en los linfomas indolentes ⁴¹. La quimioterapia elegida fue el esquema CVP (Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona) que incluye dosis intensas de alquilante⁴⁰, y el inmunomodulador disponible por aquel entonces, el interferón alfa-2b (IFN- α 2b). En su fase inicial (1990-1995), el estudio tenía 2 aleatorizaciones, una 1ª en la que se testaba el papel del IFN- α 2b durante 12 semanas asociado a la quimioterapia en la inducción, y posteriormente una 2ª aleatorización en aquellos pacientes que alcanzaban

respuesta, que evaluaba el papel del IFN- α 2b de mantenimiento durante 1 año frente a observación. El primer análisis de resultados demostró que el IFN- α 2b asociado a CVP de inducción mejoraba significativamente la calidad de las respuestas (RCs del 45% al 61.5%), y prolongaba de forma significativa la duración de la misma (mediana no alcanzada a los 6 años) frente a la quimioterapia sola (mediana de 1.9 años, p : 0.0003) ⁴¹. En ese momento, con casi 4 años de mediana de seguimiento de los pacientes vivos, la supervivencia global fue del 76% (\pm 4%) para toda la serie, independientemente de si los pacientes habían recibido o no el IFN- α 2b en inducción, y sin que se pudiera confirmar si el IFN- α 2b de mantenimiento tenía un papel en el control de la enfermedad cuando ya se había recibido IFN- α 2b en inducción. Estos resultados motivaron el cierre de la primera aleatorización en 1995, suprimiendo el brazo quimioterapia sola, y conservando la segunda aleatorización de mantenimiento versus observación hasta el cierre del reclutamiento en 2001 (figura 1). Una vez finalizado el estudio, los pacientes continuaron seguimiento según la práctica clínica habitual de cada centro. En 2004 y 2005 se comunicaron los datos de la fase extendida ⁵²⁻⁵⁴. Con una mediana de seguimiento de los vivos de casi 6 años, la duración de la respuesta en los pacientes observados y en los que recibieron IFN de mantenimiento fue similar, confirmando la ausencia de beneficio con la administración de IFN- α 2b de forma continua durante un año (SLP a 11 años del 49% frente al 60%, p =0.59). Tampoco se observó impacto del mantenimiento sobre la supervivencia global, que se situaba en el 81% a los 11 años.

Figura 1. Diseño del ensayo LNH-PRO



A pesar de estos buenos resultados de eficacia, creemos que no es correcto asumir que el incremento significativo observado sobre el control de la enfermedad se traducirá en un impacto similar de la supervivencia a más largo plazo, especialmente teniendo en cuenta que ésta va a estar condicionada por las comorbilidades del paciente, el grado de respuesta y toxicidad a los tratamientos de rescate secuenciales que precisarán a lo largo de su evolución. Esto se hace especialmente evidente en el estudio retrospectivo del Instituto Suizo de Oncología. En él se constata que la mejoría de la supervivencia global observada en las últimas décadas no es proporcional al incremento obtenido en la supervivencia debida al linfoma, lo que sugiere un aumento de muertes por otras causas ⁵⁵.

En este sentido, son escasos los estudios de actualización a largo plazo de eficacia y morbi-mortalidad tardía relacionada o no con el tratamiento empleado ^{42,45,50,56}. Sólo el estudio del GELA, que ha actualizado sus datos a 8 años, detalla la incidencia de segundas neoplasias como evento tardío ⁵⁰. Por este motivo, y a pesar de los buenos resultados de eficacia observados con nuestro

esquema de inducción, consideramos que era necesario ampliar el seguimiento de los pacientes del ensayo LNH-PRO, para confirmar si se mantenía la ventaja en la supervivencia y para analizar la posible influencia sobre la misma de los efectos adversos tardíos que pudieran haber aparecido. En este trabajo se comunican los datos de toxicidad y supervivencia a largo plazo de todos los pacientes que recibieron CVP + IFN α 2b en inducción y que fueron incluidos en los dos estudios aleatorizados consecutivos mencionados (fase inicial y fase extendida del Estudio LNH-PRO).

4.2.- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

Tras el análisis de los resultados del estudio LNH-PRO en 2004, constatamos un incremento muy significativo de la SLP pero también la ausencia de meseta, con recaídas constantes. En el contexto del linfoma folicular, el análisis identificó la edad y el FLIPI como variables determinantes e independientemente asociadas a la SLP. De hecho, los pacientes con FLIPI de bajo riesgo no alcanzaban la mediana en la SLP más allá de los 10 años (57% \pm 10%), mientras que los pacientes con FLIPI \geq 2 tenían una mediana de SLP de 6 años (IC 95%; 4-7 años) (figura 2), observándose diferencias significativas en la SG a 10 años, que fue del 79% para pacientes con FLIPI de bajo riesgo frente al 65% para los FLIPI \geq 2 (figura 3).

Figura 2. Supervivencia libre de progresión en Linfoma Folicular con FLIPI ≥ 2 .

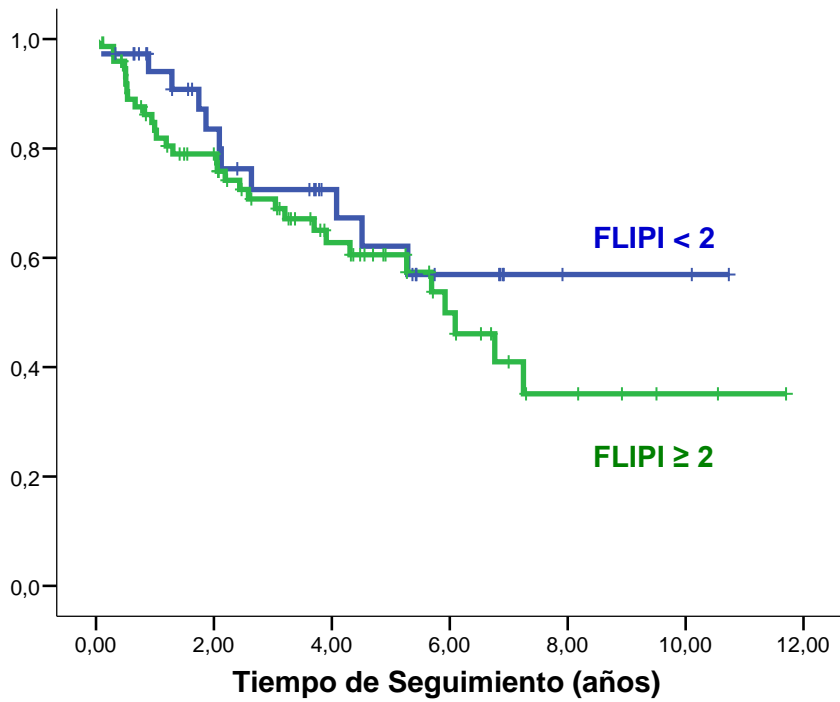
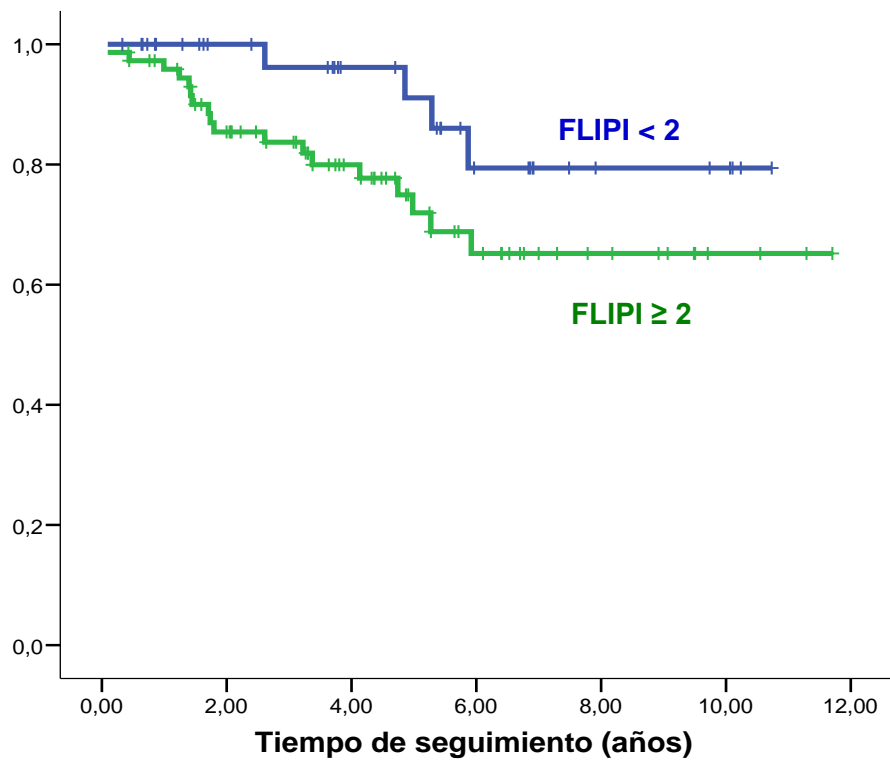


Figura 3. Supervivencia global en Linfoma Folicular con FLIPI ≥ 2 .



En nuestra opinión, era imprescindible que las modificaciones que se realizasen en el tratamiento fuesen encaminadas a mejorar los resultados en aquellos subgrupos con peor evolución sin incrementar la toxicidad. Los estudios aleatorizados comunicados hasta la fecha demostraban que la adición de rituximab a la quimioterapia de inducción mejoraba de forma precoz y significativa la SLP de estos pacientes, sin incremento significativo de la toxicidad ^{43,57}.

De forma paralela, varios estudios comunicaban el efecto sinérgico entre Rituximab e Interferón a nivel inmunológico. En éstos se observó que la administración de IFN antes que el Rituximab favorecía la expresión de antígenos CD20 en la superficie celular, incrementando la formación de complejos Ag-Ac, que serían dianas para los linfocitos T citotóxicos y células NK. En cambio, cuando el IFN se administraba después o conjuntamente con el rituximab, el efecto principal era el incremento de la citotoxicidad directa ⁵⁸⁻⁶¹. Teniendo en cuenta los efectos biológicos de ambos agentes y su sinergismo respectivo con la quimioterapia, se puso en marcha un estudio fase 2 combinando el rituximab con el esquema CVP + IFN α 2b de inducción. La población seleccionada para el estudio fueron pacientes con LF y FLIPI \geq 2, dónde la tasa de recaídas precoces era mayor, con la intención de mejorar la tasa y calidad de las respuestas e incrementar la duración de las mismas.

5. OBJETIVOS

5.- OBJETIVOS

5.1.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO EXTENDIDO LNH- PRO

- **Objetivo primario:** Análisis de la toxicidad a largo plazo y su impacto en la supervivencia
- **Objetivos secundarios:**
 - Análisis de la supervivencia libre de progresión y global
 - Análisis de factores pronóstico con impacto en supervivencia libre de progresión y global
 - Análisis del impacto del interferón de mantenimiento en esta serie.

5.2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO LNH PRO-05

- **Objetivo primario:** Análisis de la eficacia de la combinación en términos de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con FLIPI ≥ 2
- **Objetivos secundarios:**
 - Evaluación de la cumplimentación del tratamiento y análisis de la toxicidad
 - Análisis comparativo de eficacia en pacientes con FL con FLIPI de intermedio-alto y alto riesgo incluidos en este estudio, frente a un grupo de pacientes con mismo FLIPI incluidos en el estudio anterior sin rituximab.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO EXTENDIDO

LNH-PRO

6.- DISEÑO DEL ESTUDIO EXTENDIDO LNH-PRO

6.1.- POBLACION DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Para este trabajo se seleccionaron a todos los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con CVP + IFN α 2b, y que participaron en las dos fases del ensayo LNH-PRO: la fase inicial (1990-1995) y la fase extendida (1995-2003). Los pacientes debían tener un linfoma indolente en estadio avanzado, que incluía al linfoma linfocítico (no LLC), linfoma de la zona marginal ganglionar y linfoma folicular grados 1-2 (LF). Se permitió la inclusión de pacientes con estadios localizados, pero con enfermedad voluminosa (adenopatías de tamaño igual o superior a 7 cm). Estaban excluidos para recibir este tratamiento aquellos pacientes con comorbilidad intercurrente no controlada, infección activa, patología psiquiátrica, tratamiento antineoplásico previo o afectación del SNC. Los criterios de inclusión pormenorizados están detallados en el artículo de Arranz y colaboradores (JCO de 1998 ⁴¹).

6.2.- EVALUACION DEL LINFOMA AL DIAGNOSTICO, VALORACION DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

La evaluación pre-tratamiento debía incluir un examen físico, hemograma y bioquímica completa LDH, β 2-microglobulina e inmunoglobulinas, estudio de marcadores leucocitarios por citometría de flujo, una tomografía axial computerizada (TAC) c \acute ervico-t \acute oraco-abdomino-p \acute lvica y un estudio medular completo (aspirado y biopsia) con molecular. El FLIPI para los pacientes con LF se calculó de forma retrospectiva. Se realizaron evaluaciones de la enfermedad al 4 $^{\circ}$ ciclo y tras la finalizaci \acute on de la inducci \acute on. Posteriormente, los estudios se

realizaron cada 4 meses durante los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el 5º año y anualmente desde entonces. Tras el cierre del estudio, los pacientes realizaron los seguimientos según la práctica clínica de cada centro.

En diciembre de 2012 se solicitó una actualización de datos a todos los centros participantes. Se recogieron específicamente datos de supervivencia, toxicidad a largo plazo, con atención especial a las segundas neoplasias y a eventos cardiacos. No se consideraron como segundas neoplasias los casos de carcinoma basocelular de piel reportados.

6.3.- TRATAMIENTO

Todos los pacientes recibieron poliquimioterapia de inducción con CVP cada 3 semanas, según el esquema publicado por Bagley ⁴⁰ (ciclofosfamida 2 g/m² en cada ciclo), asociado a Interferón (IFN α -2b) durante las primeras 12 semanas. Los pacientes recibieron el número de ciclos necesarios para obtener la máxima respuesta. En la tabla 6 se muestran las dosis iniciales y los niveles de dosis para ciclofosfamida e interferón, según la toxicidad observada en el nadir del ciclo (medida en el día +12 de cada ciclo) y de acuerdo con los criterios reflejados en la tabla 7.

Tabla 6. Niveles de dosis de los fármacos

Dosis	Niveles				
	+1	0	-1	-2	-3
IFN alfa-2b (MU/m ²)	5	3	2	1	0,5
Ciclofosfamida (mg/m ²)	500	400	300	200	150
Vincristina (mg/m ²), max 2 mg	*	1.4	*	*	*
Prednisona (mg/m ²)	*	100	*	*	*
<i>No se modifican dosis *</i>					

Tabla 7. Criterios para la modificación de la dosis

Grados (en nadir)	Neutrófilos	Plaquetas	Modificación de dosis
I	> 15.000	> 100.000	Subir 1 nivel *
II	> 500 y < 1.500	< 100.000 y > 50.000	No cambio
III	< 500	< 50.000	Baja 1 nivel
IV	Sepsis o sangrado, independientemente del valor		Baja 1 nivel

**Sólo aplicable si ocurre en ausencia de factor estimulante*

Para minimizar los efectos pseudogripales del interferón, se permitió la administración de paracetamol, y en el primer ciclo se utilizaba la mitad de la dosis correspondiente de interferón, recuperando la dosis plena en el 2º ciclo.

Desde 1998 se permitió el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) para asegurar la administración de la quimioterapia en los tiempos estipulados. Se permitió la administración de radioterapia sobre áreas voluminosas iniciales o sobre lesiones residuales.

Los pacientes que alcanzaban al menos una respuesta parcial (RP) se aleatorizaban para recibir interferón de mantenimiento (3 MU/m², 3 veces por semana) durante un año frente a observación. Aquellos con respuesta mínima o progresión al 4º ciclo salieron del estudio.

6.4.- DEFINICION DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Los análisis se realizaron por intención de tratamiento, y se incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos 1 ciclo de quimioterapia.

El calculo de la intensidad de dosis (ID) para ciclofosfamida e interferón (IFN α -2b) se obtuvo dividiendo la dosis administrada de cada fármaco entre la dosis planeada en el tiempo correspondiente⁶². La respuesta se evaluó siguiendo los criterios del International Working Group⁶³.

El tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) se calculó desde la fecha de inclusión en el estudio hasta la fecha de recaída, progresión o muerte por cualquier motivo. La supervivencia global (SG) se calculó como el tiempo transcurrido entre la fecha de inclusión en el estudio y la fecha de muerte por cualquier motivo. La supervivencia global específica (SGE) se calculó como el tiempo transcurrido entre la fecha de inclusión en el estudio y la fecha de muerte por linfoma.

Los pacientes en los que se perdió el seguimiento y que no presentaron eventos a fecha del último control fueron censurados en ese momento.

La toxicidad se evaluó según los criterios del National Cancer Institute's Common Toxicity criteria (CTCAE v3.0). La incidencia de segundas neoplasias se calculó como la proporción de pacientes a los que se le diagnostica una 2^o neoplasia entre toda la población en seguimiento.

6.5.- METODO ESTADISTICO

Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 para Windows. En el estudio descriptivo para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el Test de Chi-cuadrado o Test de Fisher, y para las variables cuantitativas se aplicó el Test de Student. En el análisis de las supervivencias se aplicó el método de Kaplan-Meier y se utilizó el Test de log rank para la comparación de las mismas entre grupos. Se consideró estadísticamente significativo un log Rank < 0.05. Para analizar el impacto de las variables sobre la supervivencia se utilizó el modelo de regresión de Cox, incluyéndose en él las variables estadísticamente significativas o con relevancia clínica.

7. RESULTADOS DEL ENSAYO LNH-PRO

(Fase inicial y extendida)

7.- RESULTADOS DEL ENSAYO LNH-PRO

7.1.- CARACTERISTICAS DE LA SERIE

Desde febrero de 1990 hasta Noviembre de 2001, ciento ochenta y dos pacientes con linfoma indolente fueron incluidos en el estudio y recibieron inmunoterapia de inducción con CVP e IFN α -2b.

Doce pacientes fueron excluidos de este análisis por no cumplir los criterios de inclusión. Las razones de su exclusión fueron las siguientes: 1 paciente con hepatopatía crónica que inicialmente se interpretó como infiltrativa, 2 casos que se diagnosticaron únicamente por infiltración medular sin tener confirmación histológica en ganglio, y 9 pacientes por ausencia de linfoma indolente (5 con diagnóstico de linfoma del manto y 4 linfomas difusos de células grandes B).

Por lo tanto 170 pacientes fueron válidos para el análisis. Las características al diagnóstico de estos pacientes se incluyen en la tabla 8.

En resumen, la mediana de edad de la serie es de 56 años (rango 22-78 años), un 65% con linfoma folicular (LF), un 21% con linfoma linfocítico y el 14% con linfoma de la zona marginal (ganglionar o MALT avanzado). Un 83% de pacientes se encontraban en estadio avanzado y mayoritariamente con ECOG < 2. Un 13.5% y 26% de los pacientes presentaban elevación de LDH y β 2-microglobulina, respectivamente. El 57.6 % tenían infiltración medular y un 7.6% se presentaron con afectación voluminosa. La distribución del índice de riesgo FLIPI para el linfoma folicular fue de un 27% en alto riesgo, un 40% en riesgo intermedio y un 33% en bajo riesgo.

La mediana de ciclos administrados fue de 6, con un rango de 1 a 10. El 10.6% de los pacientes recibió radioterapia sobre campo afecto, y la dosis media

utilizada fue de 40 Gy (rango 15-45 Gy). La mediana de intensidad de dosis recibida para la Ciclofosfamida fue de 93% (rango 35%-100%) y para el IFN α -2b de 64% (rango 17%-130%).

Tabla 8. Características de los pacientes incluidos en el estudio LNH-PRO

Características de la serie	N (%)
Edad, mediana (rango)	56 años (22-78 años)
40 años	24 (14%)
40-60 años	70 (41.2%)
≥ 60 años	76 (44.7%)
Sexo, varón	86 (50.6%)
Subtipo histológico	
L. Linfocítico	36 (21%)
L. Folicular grados 1 y 2	111 (65%)
L. de la zona marginal	23 (14%)
ECOG ≥ 2	14 (8.2%)
Ann Arbor III – IV	141 (83 %)
LDH elevada	23 (13.5%)
β2 microglobulina elevada (n=151)	44 (26 %)
Masas voluminosas (> 7 cm)	13 (7.6%)
Afectación extraganglionar	
1 localización	63 (37%)
≥ 2 localizaciones	66 (39%)
Infiltración medular	98 (57.6%)
Índice FLIPI (en 111 Foliculares)	
Bajo riesgo (0-1)	37 (33%)
Riesgo Intermedio (2)	44 (40%)
Alto riesgo (≥ 3)	30 (27%)
Nº de ciclos, mediana (rango)	6 (1-10)
Intensidad de dosis (%), mediana	
Ciclofosfamida (rango)	93% (35% - 100%)
Interferón (rango)	64% (17% - 130%)
Radioterapia	18 (10.6%)

7.2.- ANALISIS DE TOXICIDAD

7.2.1.- Análisis de la toxicidad en inducción y en mantenimiento

Se administraron un total de 1.627 ciclos de quimioterapia de inducción y 5.312 dosis de IFN α -2b durante la inducción. La toxicidad reportada en este periodo es similar a la comunicada en el análisis preliminar de 1998 (con los primeros 73 pacientes incluidos).

Los episodios de síndrome pseudogripal secundarios a interferón fueron escasos (5%), y mayoritariamente de grado 1-2 ocurriendo principalmente durante el primer ciclo. La toxicidad hematológica grado 3-4 principal fue la neutropenia, que se detectó en un 14% de pacientes. Esta se observó especialmente durante los primeros 4 ciclos de tratamiento, probablemente debido a la suma de efectos mielotóxicos de la quimioterapia y el interferón. A pesar de ello, la tasa de infecciones grados 3-4 fue sólo del 1.3%. Además, se observó una disminución de la incidencia de neutropenia grave (grados 3-4) a partir de 1998 gracias al uso generalizado de G-CSF.

Cuatro (7%) pacientes fallecieron durante el tratamiento de inducción a consecuencia de shock séptico (1), parada cardíaca (1), isquemia mesentérica (1) y perforación intestinal (1). Diez pacientes (6%) abandonaron el tratamiento de inducción según criterios de retirada por toxicidad.

En el brazo de IFN de mantenimiento 13 de 57 pacientes abandonaron el tratamiento por toxicidad grado 3-4 (23%): 7 pacientes rechazaron el IFN de mantenimiento por toxicidad durante la inducción, 4 pacientes por síntomas gripales persistentes mal tolerados, 2 pacientes por hepatitis debido a reactivación viral, 1 paciente por desarrollar anemia hemolítica secundaria, y

otro por presentar neumonitis intersticial atribuida al IFN. Todos estos pacientes continuaron seguimiento dentro del ensayo.

7.2.2.- Análisis de la toxicidad a largo plazo.

Un paciente fue diagnosticado de miocardiopatía dilatada secundaria a alcoholismo crónico en el momento de su inclusión en el estudio y acabó falleciendo en el primer año como consecuencia de su cardiopatía. Durante el seguimiento extendido se reportaron eventos cardiacos clínicamente significativos en 4 pacientes (2.5%). Uno de ellos falleció por ese motivo, manteniéndose en remisión completa del linfoma durante más de 12 años.

Diecinueve pacientes del estudio experimentaron segundas neoplasias a lo largo del seguimiento, lo que supuso una incidencia del 11.8%. En la tabla 9, se muestra una descripción detallada de estos tumores, observándose un 1.2% de neoplasias hematológicas y un 10.6% de tumores sólidos.

Tabla 9. Neoplasias secundarias

	N=19	Causa de muerte
Hematológica	2	2
- SMD/LAM	1	1
- Mieloma Múltiple	1	1
Tumores sólidos	17	7
- Pulmón	4	3
- Próstata	3	0
- Laringe	3	1**
- Colo-rectal	2	1
- Mama	2	0
- Hepatocarcinoma	1	0
- Sarcoma óseo	1	1
- Páncreas	1	1

SMD/LAM: síndrome mielodisplásico o leucemia aguda mieloblástica;

*** Paciente con antecedente de Ca próstata, en remisión continuada en el momento del linfoma*

La mediana de tiempo hasta la aparición de estas neoplasias fue de 4.8 años (rango de 0.5 años a 17.6 años). Al analizar en detalle los factores que pudieran haber influido en la aparición de las mismas, encontramos que un 37% de estas neoplasias se produjo en pacientes que precisaron sucesivos esquemas de tratamiento (incluyendo auto-TPH) para control de su linfoma, y su mediana de edad en el momento de la neoplasia era de 64 años. En el 63% restante, las neoplasias aparecieron en pacientes con mayor edad (mediana 74 años) que se mantenían en remisión del linfoma. No se observaron diferencias en relación con el número de ciclos o la intensidad de dosis de ciclofosfamida recibida.

Los 9 pacientes con segunda neoplasia que fallecieron a consecuencia de la misma se encontraban en remisión del linfoma. Esto supone un 15.7% (9 de 57) de las muertes registradas en el ensayo.

En 2 pacientes adicionales, con 87 y 88 años de edad y en remisión continuada del linfoma, se diagnosticó un carcinoma epitelial basocelular, en zonas fotoexpuestas, que no se consideraron segundas neoplasias.

7.3.- ANALISIS DE EFICACIA

7.3.1.- Respuesta a inmuno-quimioterapia de inducción

Las tasas de respuesta se muestran en la tabla 10. Diez pacientes (5.8%) no fueron evaluables para respuesta debido a pérdida de seguimiento (6 pacientes) o mortalidad precoz en el seno de tratamiento (4 pacientes).

En los 160 pacientes restantes, la tasa de respuestas globales fue del 86.5% con un 67.6% de remisiones completas y un 18.8% de respuestas parciales. Un 13.5% de los pacientes no respondieron y salieron del estudio. Estos hallazgos

son similares a lo observado por Arranz y colaboradores en su análisis intermedio.

Tabla 10. Respuestas al esquema CVP-IFN

Tipo de Respuesta	N	%
Respuesta Global	147	86.5
Remisión completa	115	67.6
Respuesta parcial	32	18.8
Respuesta mínima o No respuesta	13	7.7
No evaluables	10	5.8

Entre los 147 pacientes que alcanzaron respuesta con la terapia de inducción, 114 (78%) fueron aleatorizados para la fase de mantenimiento con 57 pacientes en cada rama. Las características al diagnóstico, la intensidad de dosis y la distribución de las respuestas fueron similares en ambos grupos, excepto por un ligero predominio de pacientes con afectación extraganglionar y foliculares con FLIPI ≥ 2 en el brazo tratado con IFN de mantenimiento.

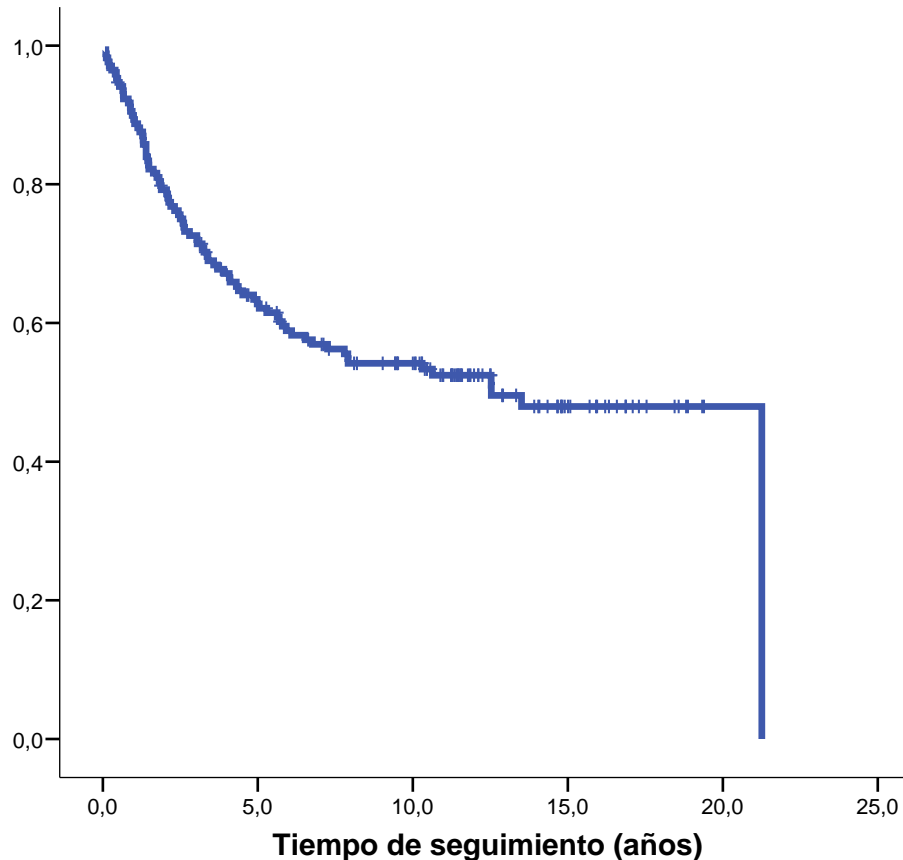
7.3.2.- Análisis de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global

La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 11 años (rango 0.3-21 años), habiendo perdido el seguimiento de 25 pacientes (14.7%) en este periodo.

En los 170 pacientes que iniciaron tratamiento de inducción la mediana de tiempo hasta la progresión o recaída fue de 12.5 años (95% CI 10.5 –14.5 años) (Figura 4).

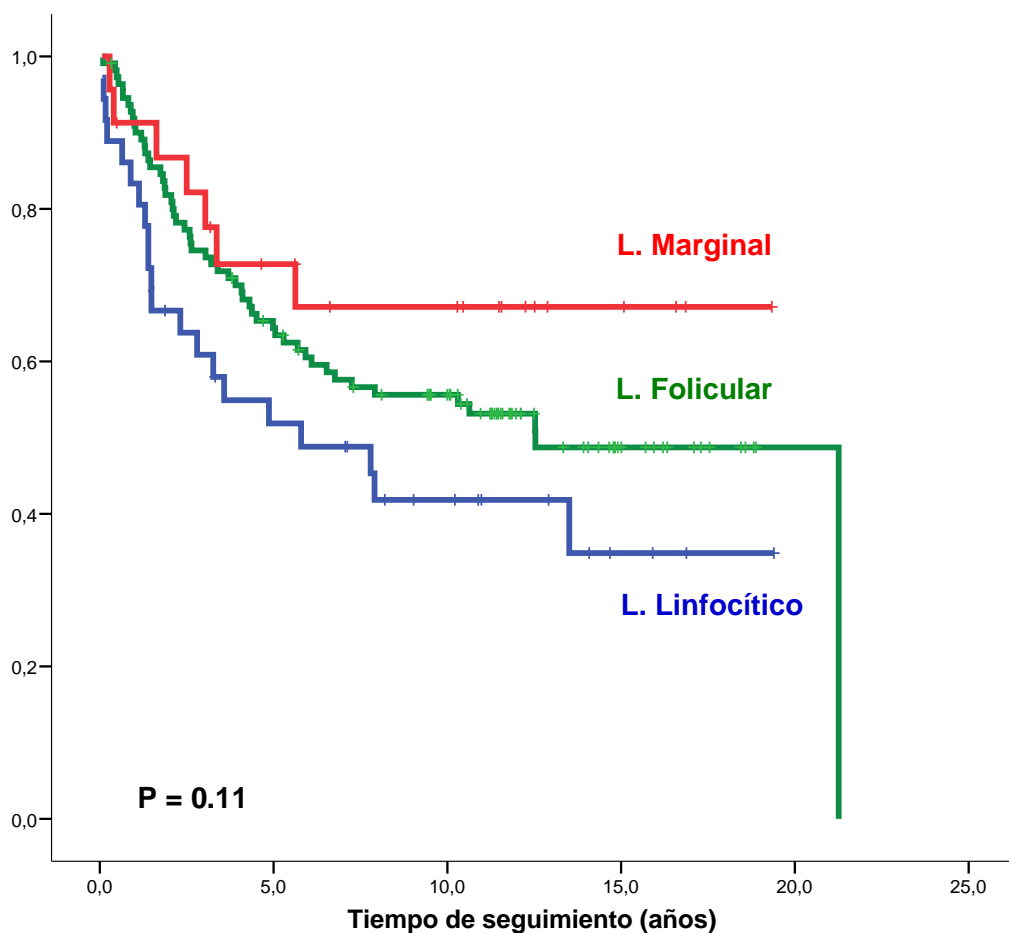
Entre los 67 pacientes (39.4%) que progresaron y no fallecieron precozmente por enfermedad, 40 recibieron tratamiento de rescate con esquemas de poliquimioterapia de segunda línea. Diez pacientes (15% de las recaídas) además recibieron un auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos tras la 2º respuesta. Cuatro de estos pacientes fallecieron, uno debido a complicaciones del trasplante y tres por progresión de la enfermedad, y los 6 restantes se mantienen en 2º remisión completa a fecha del último seguimiento. Dos pacientes (1%) de la serie experimentaron transformación documentada a un linfoma agresivo falleciendo poco después de la transformación.

Figura 4. Supervivencia libre de progresión en la serie de linfomas indolentes.



Según el subtipo histológico, la SLP para los pacientes con linfoma linfocítico (mediana de SLP de 5.8 años) fue significativamente inferior ($p < 0.11$), respecto a la observada en las otras dos entidades (linfoma folicular y linfoma marginal). Este último además presentó los mejores resultados, con una SLP actuarial a 20 años del 67% (figura 5).

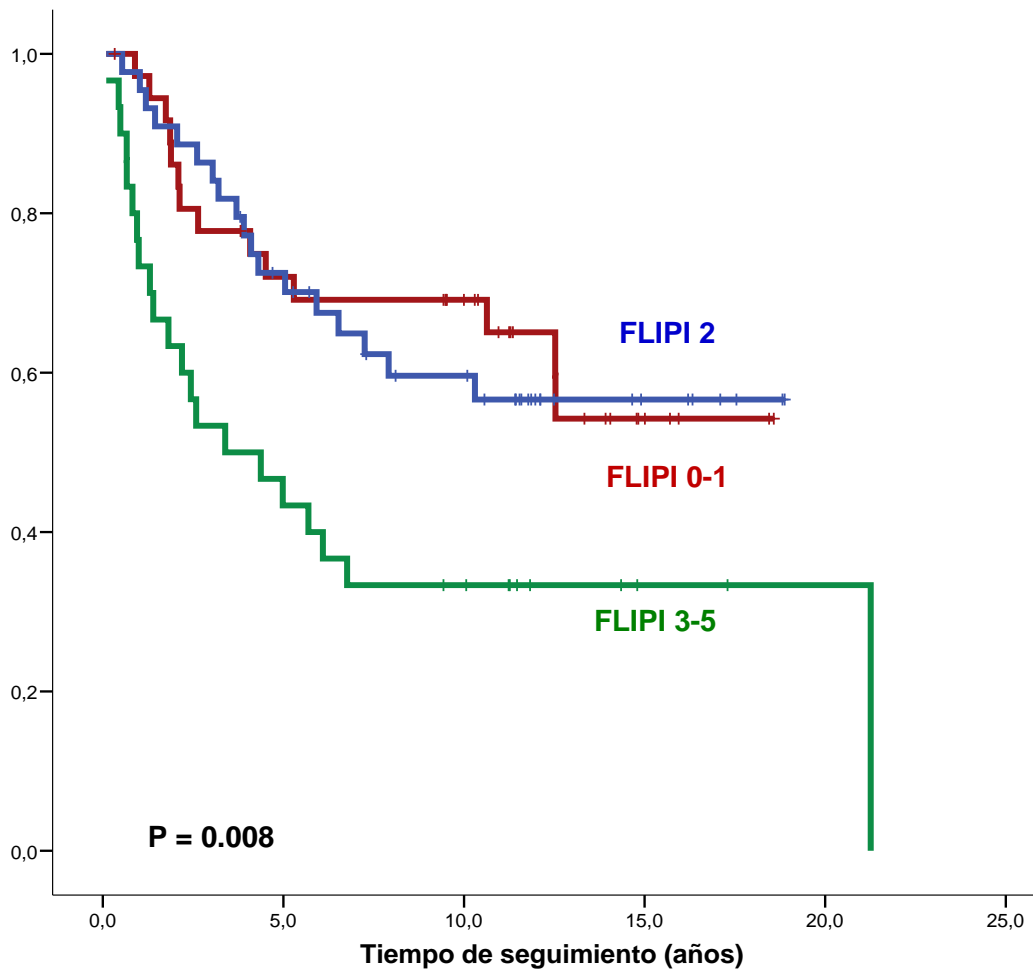
Figura 5. Supervivencia libre de progresión por subtipo de linfoma indolente.



Entre los 111 pacientes con linfoma folicular, la mediana de la SLP fue de 12.5 años (IC 95%, 10 años -15 años) con un 48% de progresiones (52 pacientes). Según el grupo de riesgo, se puede observar que los pacientes con FLIPI de bajo o intermedio riesgo presentaron una SLP a 20 años del 54% and 56%,

respectivamente, que fue significativamente superior a la obtenida en los pacientes de alto riesgo (mediana de 3.4 años; IC 95%, 0.1-6.8 años, $p=0.008$). Aunque la mayor parte de las recaídas ocurren durante los primeros años, como se puede observar todavía se siguen produciendo eventos más allá de los 10 años (Figura 6).

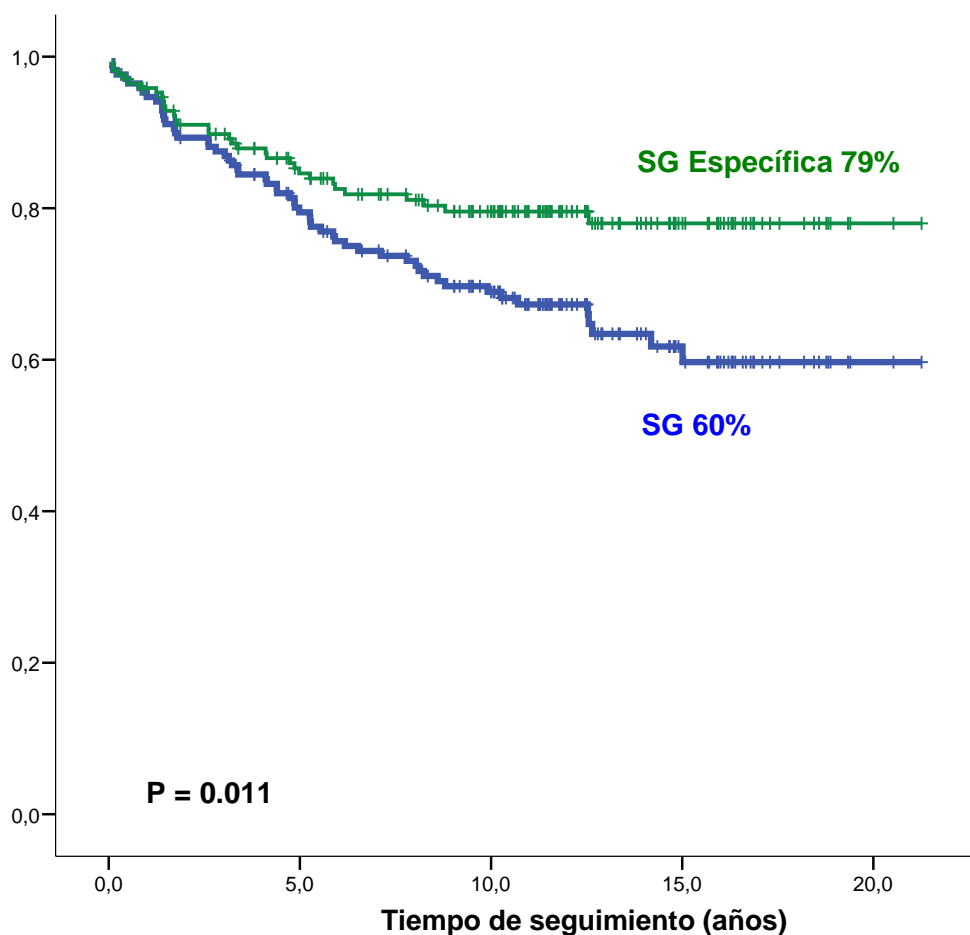
Figura 6. Supervivencia libre de progresión en Linfoma Folicular según el FLIPI.



No se observaron diferencias significativas en la SLP entre los pacientes que fueron asignados a la rama de mantenimiento con IFN y los observados (SLP a 20 años del 54% y 60%, $p= ns$).

La mediana para la supervivencia global de toda la serie no ha sido alcanzada aún. A los 20 años, la supervivencia es del 59.7% (CI 95%, 50.5%-69%) y la supervivencia debida al linfoma (SG específica) alcanza el 79% (IC 95%, 70%-87%) (figura 7).

Figura 7. Supervivencia global y supervivencia global específica para la serie de linfomas indolentes.



Cincuenta y siete (33.5%) de los 170 pacientes que recibieron tratamiento de inducción han fallecido. Cuatro (7%) debido a toxicidad durante el tratamiento de inducción (detalladas en el apartado 7.2.1 de toxicidad). Durante el seguimiento posterior, se registraron 30 muertes (52%) debidas a progresión de la enfermedad y 23 (41%) por otras causas no relacionadas con la enfermedad: 9 debido a neoplasias secundarias, 3 por neumonía o reagudización de EPOC, 2 por cardiopatía severa, 2 por fallo hepático, 1 por hemorragia cerebral con TCE severo y 6 de causa desconocida (tabla 11). Todos estos pacientes, excepto dos de ellos, se encontraban en remisión del linfoma.

Tabla 11. Incidencia y causas de muerte

Causas de muerte	N = 57	%
Mortalidad tóxica (en 1º línea)	4	7 %
Recaída/Progresión del linfoma	30	52 %
Otras causas	23	41 %
- Neoplasia secundaria	9	39
- Neumonía/EPOC	3	13
- Cardiopatía severa	2	9
- Hepatopatía	2	9
- Hemorragia intracraneal	1	4
- Desconocida	6	26

Atendiendo a los subtipos histológicos, nuevamente los pacientes con linfoma linfocítico presentaron una SG (mediana de 8.8 años, IC 95% 1.6 años -15.9 años) y SG específica (62% a 20 años) significativamente inferiores a las observadas en los otros subtipos histológicos con medianas que no han sido alcanzadas (figuras 8 y 9).

Figura 8. Supervivencia global por subtipos de linfoma indolente.

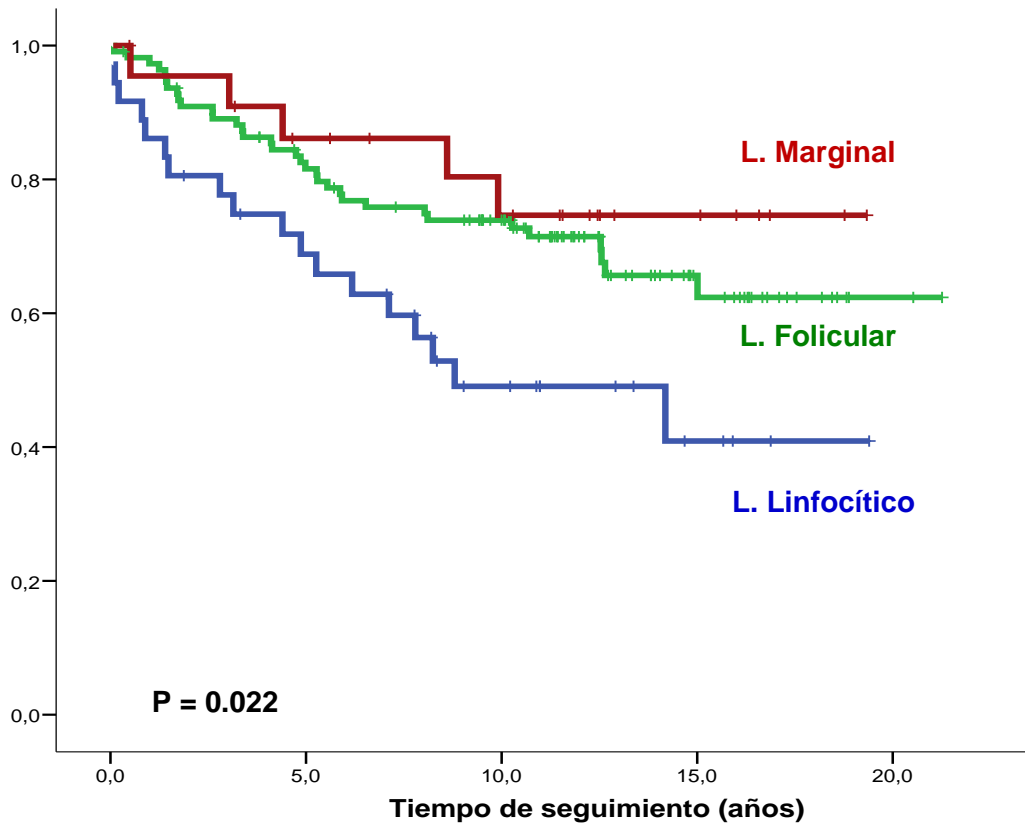
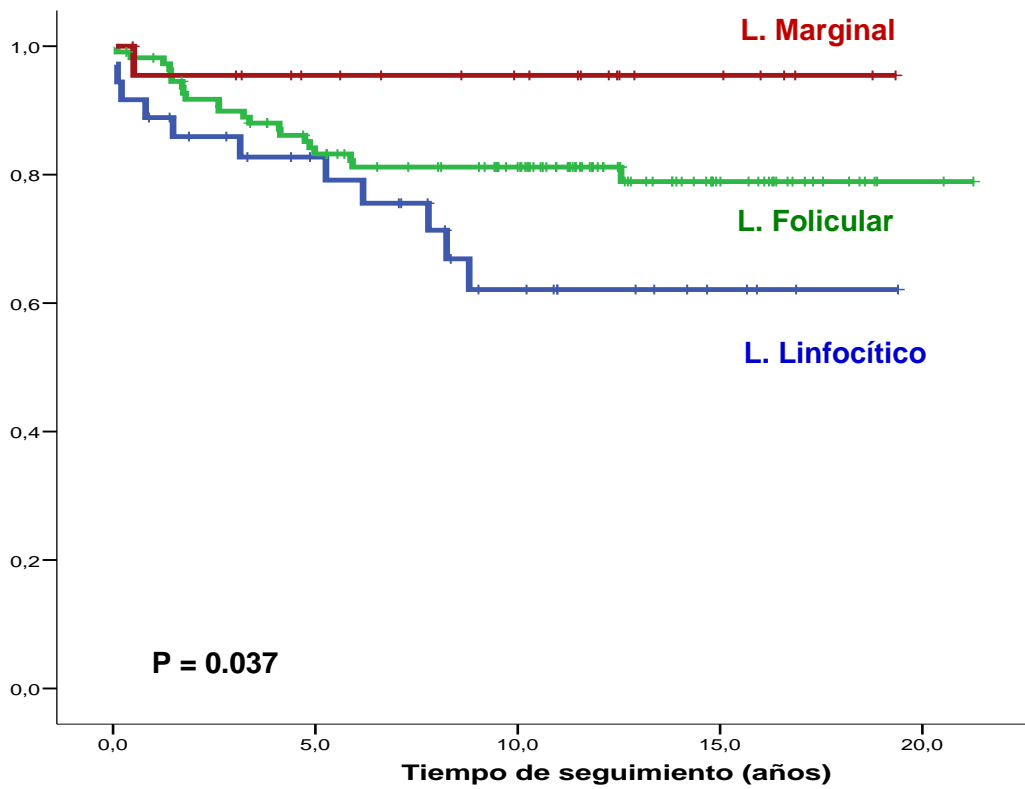
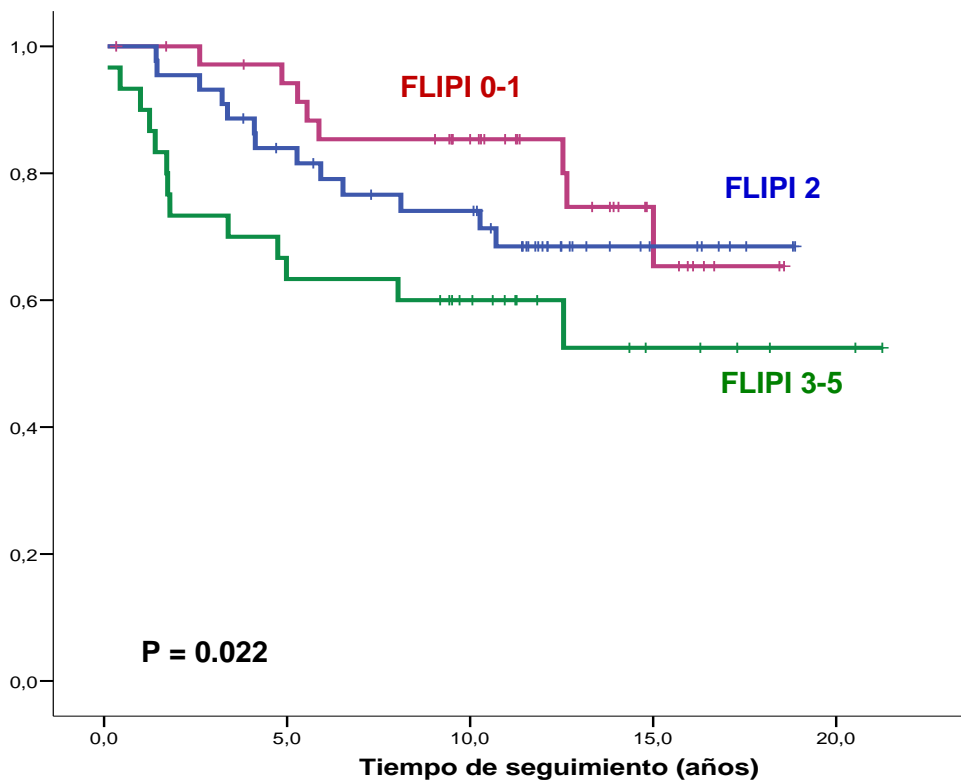


Figura 9. Supervivencia global específica por subtipos de linfoma indolente.



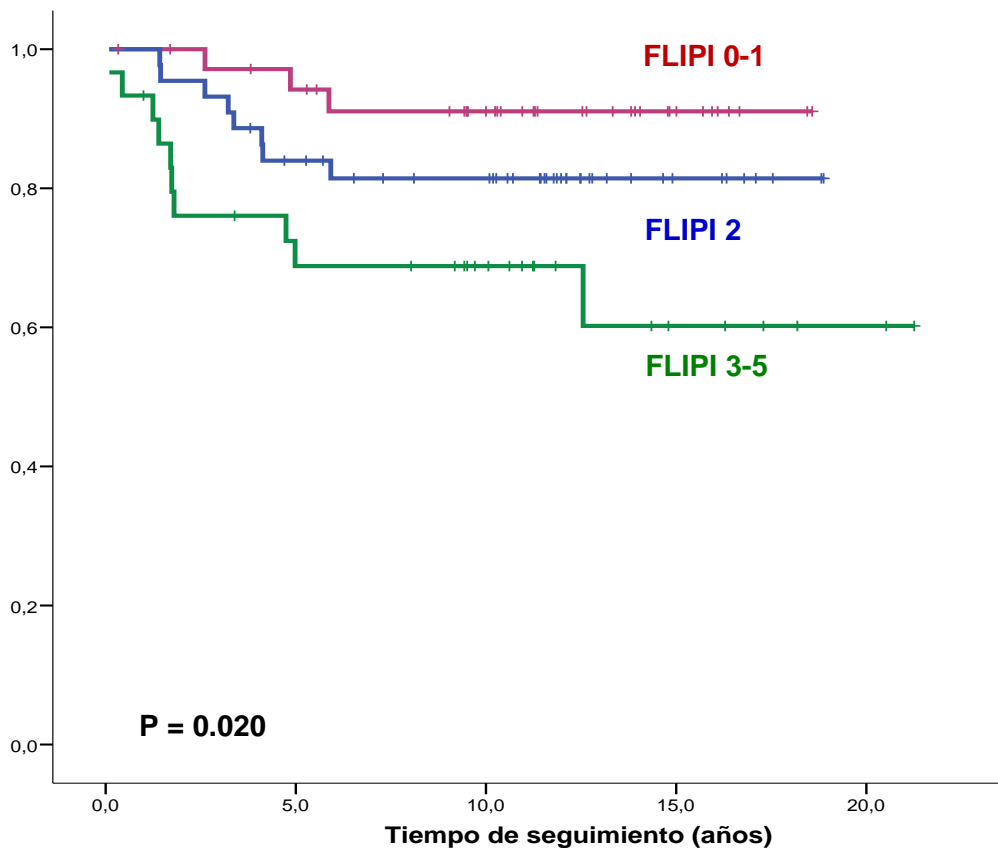
En los pacientes con linfoma folicular la supervivencia global y específica a los 20 años es del 62% (IC 95%, 50%-74%) y 79% (IC 95%, 70%-87%), respectivamente. Según el FLIPI, la SG fue del 65% para el bajo riesgo, 68% para los intermedios y 60% para los de alto riesgo (figura 10).

Figura 10. Supervivencia global en Linfoma Folicular.



Estas diferencias se incrementaron y alcanzaron significación estadística cuando se analizó la supervivencia específica, que fue del 91% para los pacientes de bajo riesgo, del 81% para los de riesgo intermedio y del 60% para los pacientes de alto riesgo ($p=0,02$)(figura 11).

Figura 11. Supervivencia global específica en Linfoma Folicular.



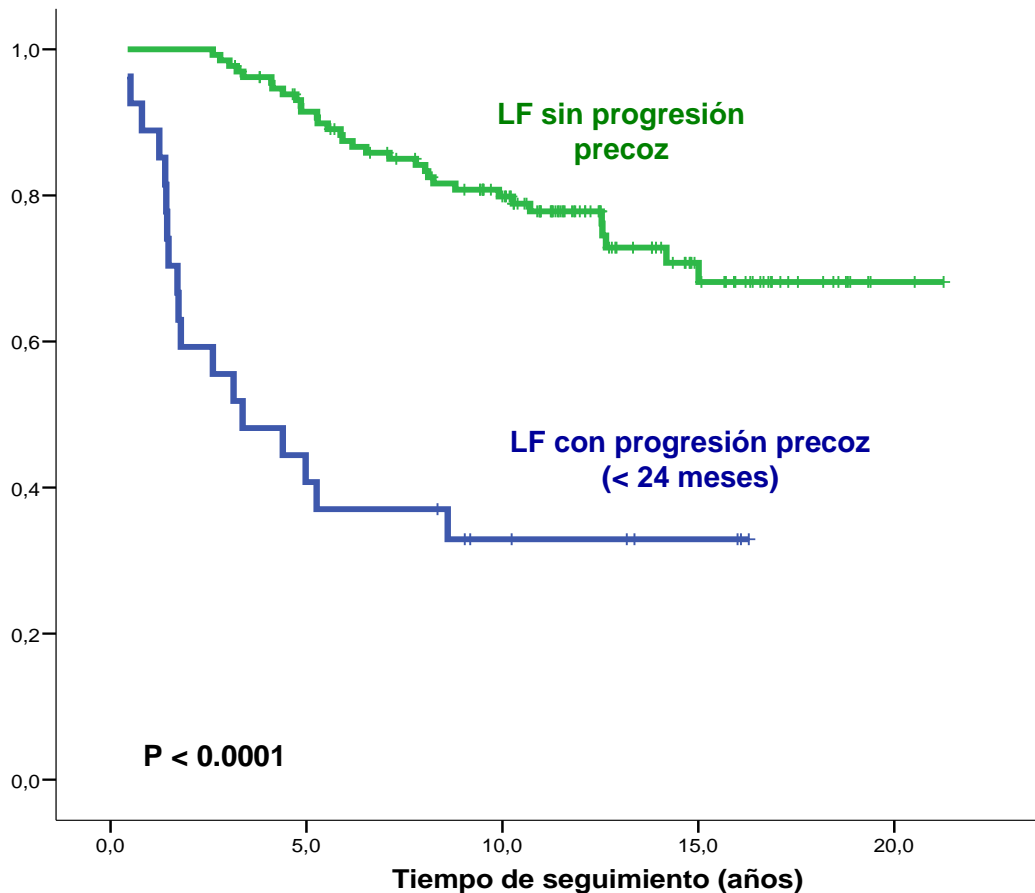
Entre los pacientes con respuesta que fueron aleatorizados a IFN de mantenimiento la SG y SG específica fue de 65% y 84% a 20 años, respectivamente, sin que se observaran diferencias significativas con los pacientes observados (77% y 88% a 20 años, respectivamente).

7.3.3.- Impacto de la progresión precoz (< 24 meses desde el diagnóstico) en la supervivencia del linfoma folicular.

Al igual que Casulo y colaboradores, se evaluó el impacto de la progresión precoz (en los primeros 24 meses) sobre la supervivencia global en la población de linfoma folicular de la serie ²⁰. Identificamos un 16.3% de pacientes con presentaron progresión precoz, con una supervivencia significativamente inferior (mediana de 2.6 años) respecto al grupo control

(mediana no alcanzada, supervivencia a 20 años del 69%, $p < 0.0001$) (figura 12).

Figura 12. Supervivencia global en Linfoma Folicular en función de la progresión precoz (< 24 meses).



Las variables más estrechamente asociadas a dicha progresión precoz fueron el FLIPI de alto riesgo (53% con FLIPI 3-5 vs el 22%, $p 0.008$) y la ausencia de respuesta al tratamiento de primera línea (29% frente al 1%, $p < 0.001$). Cuando ajustamos por grupos de riesgo del FLIPI, la progresión precoz mantenía su impacto significativo independiente sobre la supervivencia.

7.3.4.- Análisis de factores pronóstico asociados a la supervivencia libre de progresión y global

.- Factores pronósticos en el global de la serie

Las variables asociadas con una SLP acortada se muestran en la tabla 12. El análisis multivariante identificó el sexo masculino, la β 2-microglobulina elevada, la infiltración medular y la ausencia de respuesta como variables independientemente asociadas a la SLP (tabla 12).

Tabla 12. Análisis de factores pronóstico para SLP en toda la serie

VARIABLES	UNIVARIANTE para SLP	
Sexo	0.012	
Edad > 60 años	0.006	
Síntomas B	0.031	
AnnArbor I-II vs III-IV	0.022	
Extraganglionares ≥ 2	0.015	
Esplenomegalia	Ns 0.567	
Infiltración de MO	0.001	
Masas voluminosas	Ns 0.849	
LDH elevada	0.001	
β 2-microglobulina elevada	0.000	
> 4 áreas ganglionares	0.015	
Diagnóstico histológico	Ns 0.113	
IFN de mantenimiento	Ns 0.3	
Respuesta (RC+RP vs <RP)	0.000	
REGRESION de COX en el GLOBAL para SLP		
MODELO SELECCIONADO	HR	IC 95%
Sexo	2.081	1.260 – 3.436
Infiltración de MO	1.789	1.027 – 3.117
β 2-microglobulina elevada	1.938	1.152 – 3.261
Respuesta (RC+RP vs <RP)	4.620	2.421 – 8.813

Para la supervivencia global, las variables con impacto independiente identificadas en el análisis multivariante fueron la edad, el sexo masculino, la β 2-microglobulina elevada, la afectación ganglionar > de 4 áreas y la ausencia de respuesta (tabla 13).

Tabla 13. Análisis de factores pronóstico para SG en toda la serie

VARIABLES	UNIVARIANTE para SG	
Sexo	0.012	
Edad > 60 años	0.000	
Síntomas B	0.012	
AnnArbor I-II vs III-IV	Ns 0.405	
Extraganglionares \geq 2	0.021	
Esplenomegalia	Ns 0.257	
Infiltración de MO	0.027	
Masas voluminosas	Ns 0.065	
LDH elevada	0.002	
β 2-microglobulina elevada	0.001	
> 4 áreas ganglionares	0.037	
Diagnóstico histológico	0.022	
IFN de mantenimiento	Ns	
Respuesta (RC+RP vs <RP)	0.000	
REGRESION de COX en el GLOBAL para SG		
MODELO SELECCIONADO	HR	IC 95%
Sexo	2.202	1.206 – 4.022
Edad	2.274	1.245 – 4.154
β 2-microglobulina elevada	1.804	0.981 – 3.318
>4 áreas ganglionares	1.784	0.970 – 3.281
Respuesta (RC+RP vs <RP)	4.792	2.435 – 9.432

.- Factores pronósticos en el Linfoma folicular

Las variables estudiadas y asociadas a la SLP se muestran en la tabla 14. En el análisis multivariante, la edad, la infiltración medular y la β 2-microglobulina elevada mantuvieron su impacto pronóstico sobre la SLP.

Para la supervivencia global, las variables con impacto negativo en el análisis univariante fueron la edad avanzada, la infiltración medular, el FLIPI de alto

riesgo, la ausencia de respuesta a la terapia de inducción y la progresión precoz (< 24 meses) (tabla 15).

Tabla 14 Análisis de factores pronóstico para SLP en Linfoma Folicular

VARIABLES	UNIVARIANTE para SLP	
Sexo	Ns 0.259	
Edad > 60 años	0.019	
Síntomas B	Ns 0.500	
AnnArbor I-II vs III-IV	Ns 0.236	
Extraganglionares ≥ 2	Ns 0.132	
Esplenomegalia	Ns 0.676	
Infiltración de MO	0.014	
Masas voluminosas	Ns 0.656	
LDH elevada	Ns 0.263	
$\beta 2$ -microglobulina elevada	0.004	
> 4 áreas ganglionares	Ns 0.144	
FLIPI >3	0.002	
IFN de mantenimiento	Ns 0.3	
Respuesta (RC+RP vs <RP)	0.000	
REGRESION de COX en FOLICULARES para SLP		
MODELO SELECCIONADO	HR	IC 95%
Infiltración de MO	2.628	1.147 – 6.022
Edad	2.481	1.112 – 5.535
$\beta 2$ -microglobulina elevada	2.258	0.946 – 5.392

Puesto que las variables clínico biológicas identificadas (edad, infiltración de MO y FLIPI) parecían estar relacionadas entre sí, se realizó un análisis multivariante por etapas. En un primer paso, se analizaron sólo las variables clínicas, y obtuvimos que la edad y la infiltración medular fueron las variables con mayor impacto. Teniendo en cuenta que la edad era el factor con más peso dentro del FLIPI, se repitió el análisis eliminando la edad, encontrando que el FLIPI de alto riesgo (≥ 3) era la única variable al diagnóstico con valor pronóstico independiente para la supervivencia. En un segundo paso, se repitió el análisis multivariante incluyendo tanto las variables clínico-biológicas (edad,

FLIPI, médula ósea) como las dinámicas (la ausencia de respuesta y la progresión precoz). Observamos que en el modelo final únicamente la edad, la ausencia de respuesta y la progresión precoz fueron factores pronóstico independientes con impacto en la supervivencia global. Cabe destacar que en esta serie el FLIPI de alto riesgo está estrechamente asociado con la edad avanzada (p 0.001), la ausencia de respuesta (p 0.004) y la progresión precoz (p 0.004).

Tabla 15. Análisis de factores pronóstico para Supervivencia en Linfoma Folicular

VARIABLES	UNIVARIANTE para SLP	
Sexo	Ns 0.91	
Edad > 60 años	0.001	
Síntomas B	Ns 0.71	
AnnArbor I-II vs III-IV	Ns 0.67	
Extraganglionares ≥2	Ns 0.14	
Esplenomegalia	Ns 0.22	
Infiltración de MO	0.046	
Masas voluminosas	Ns 0.37	
LDH elevada	Ns 0.26	
β2-microglobulina elevada	Ns 0.68	
> 4 áreas ganglionares	Ns 0.25	
FLIPI >3	0.06	
IFN de mantenimiento	Ns 0.20	
Respuesta (RC+RP vs <RP)	0.000	
Progresión < 2 años	0.000	
REGRESION de COX en FOLICULARES para SLP		
MODELOS SELECCIONADOS	HR	IC 95%
<i>Sólo variables clínicas</i>		
Edad	3.407	1.714 – 6.772
Infiltración Mo	1.991	0.927 – 4.277
<i>Variables clínicas sin edad</i>		
FLIPI 3-5 puntos	2.037	1.019 – 4.070
<i>Variables clínicas+ dinámicas</i>		
Edad	3.062	1.523 – 6.155
Respuesta	10.401	4.112 – 26.306
Progresión < 2 años	5.172	2.405 – 11.122

8. DISCUSION DE RESULTADOS DEL ESTUDIO EXTENDIDO DEL LNH-PRO

8.- DISCUSION DE RESULTADOS DEL ESTUDIO EXTENDIDO LNH-PRO

El tratamiento de inducción a la remisión con el esquema CVP-intensificado asociado a IFN en inducción para pacientes con linfoma indolente ha conseguido un control muy eficaz de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 11 años, la SLP en el global de la serie es de 12.5 años aunque sin meseta en las curvas, pues se han seguido observando recaídas más allá de los 10 años. La administración de IFN de mantenimiento tras la remisión en estos pacientes no demostró que aportase ningún beneficio. El linfoma linfocítico fue la entidad que presentó peor SLP y SG en la serie. Para el global de pacientes, el sexo masculino, la infiltración medular, la β 2-microglobulina elevada y la ausencia de respuesta al tratamiento de inducción se asociaron con menor SLP. Los pacientes con LF tuvieron una SLP superponible a la del global, con resultados significativamente inferiores en aquellos con FLIPI de alto riesgo (mediana de 3.4 años). Además, como ya recogen otros autores y en el estudio del FLIPI-2¹⁵, la edad avanzada, la infiltración medular y la β 2-microglobulina elevada al diagnóstico fueron factores independientes con impacto negativo sobre la SLP.

A 20 años la supervivencia global de toda la serie fue del 60%, siendo la edad, el sexo masculino, la β 2-microglobulina y la ausencia de respuesta los factores independientes asociados con una menor supervivencia. La SG fue muy similar para los pacientes con LF. En este grupo el FLIPI, la edad, la infiltración medular y la ausencia de respuesta a la inducción fueron las variables con mayor impacto en la supervivencia. Además, al igual que Casulo y col., se pudo identificar un pequeño grupo de pacientes con progresión precoz, que independientemente del FLIPI, presentaban una supervivencia

significativamente inferior²⁰. En comparación con lo reportado por Casulo, la mayor concentración, en nuestra serie, de pacientes de mayor edad, con FLIPI de alto riesgo y sin respuesta al tratamiento (~ 30%), posiblemente haya influido de forma negativa en nuestros resultados.

Sorprendentemente, al analizar el impacto de todas estas variables en la supervivencia, sólo la edad, la ausencia de respuesta y la progresión precoz permanecieron como factores con impacto independiente, con la desventaja de que las dos últimas son variables dinámicas que se van a detectar “a posteriori” y que están fuertemente influenciadas por el tratamiento recibido. Esto pone de manifiesto la necesidad de identificar nuevos factores pronóstico predictivos que permitan identificar mejor a aquellos pacientes que van a presentar evolución muy desfavorable. Recientemente, se ha descrito un nuevo índice pronóstico clínico-genético, el m7-FLIPI, que identifica a un grupo más reducido de pacientes con pronóstico especialmente adverso. El inconveniente radica en la dificultad de acceso a estas pruebas en la práctica clínica diaria y que aún está pendiente de validación, especialmente en aquellos pacientes con respuestas de corta duración tras la inmunoterapia²².

Sin embargo, no debemos olvidar que la mayor parte (>80%) de los pacientes con linfoma indolente y/o folicular van a pertenecer al grupo de largos supervivientes, siendo la expectativa de vida superior a 15 años con los tratamientos actuales.

En nuestro caso, la supervivencia debida al linfoma fue del 79% a 20 años, mientras que la global descendió al 60% en el mismo periodo. La progresión del linfoma y la toxicidad durante el tratamiento fueron responsables del 59% de las muertes, mientras que el 41% restante fallecieron por otras causas,

principalmente debido a neoplasias secundarias, cardiopatía o neumopatía, estando mayoritariamente en remisión del linfoma. En este sentido, el Instituto Suizo de Oncología realizó un análisis retrospectivo en pacientes no seleccionados con linfoma folicular que fueron tratados en los últimos 30 años. Observaron como la incorporación de antraciclinas y de rituximab había logrado una mejoría significativa de la supervivencia debida al linfoma a largo plazo, pero que esto no se había traducido en un incremento de equiparable magnitud en la supervivencia global, lo que sugería que los pacientes fallecían mayoritariamente por causas diferentes al linfoma⁵⁵. Sólo el estudio francés del GELA, en una población de linfoma folicular de alto riesgo (46% FLIPI>2), comunicó casi un 40% de muertes no relacionadas con la progresión, sin aportar información detallada sobre las causas de muerte⁵⁰. El resto de estudios de linfoma indolente o folicular, con seguimientos medios de 4-5 años, sólo reportan los fallecimientos debidos a la progresión del linfoma y no analizan las causas de muerte a largo plazo.

Independientemente de las causas de muerte, dada la buena expectativa de supervivencia de los pacientes que no progresan precozmente (90% a 5 años según Casulo y 69% a 20 años en nuestra serie) y la ausencia de meseta en la SLP, cobra especial importancia la factibilidad y toxicidad de los tratamientos que se emplean, puesto que inciden directamente en la elección de la primera línea, y por supuesto en los sucesivos rescates que puedan requerir. El interés para identificar y poder minimizar los efectos adversos tardíos se ha focalizado durante tiempo en los pacientes con linfoma de Hodgkin, jóvenes y altamente curables⁶⁴. Más recientemente, ha aumentado el interés por estos eventos en el linfoma no Hodgkin agresivo, debido al buen control de la enfermedad

logrado con los tratamientos actuales. En el LDCGB se sabe que, en aquellos pacientes que no requieren nuevos tratamientos antineoplásicos, el riesgo de desarrollar segundas neoplasias es hasta 2 veces superior al de la población normal, siendo más frecuentes cuando los pacientes son jóvenes y cuando el seguimiento es mayor de 9 años ⁶⁵⁻⁷⁰.

En nuestro estudio, utilizando un esquema con dosis altas de alquilantes (CVP) asociado a IFN y tras una mediana de seguimiento de 11 años, observamos una incidencia acumulada de segundas neoplasias del 11.8%, en su mayoría tumores sólidos (89%), siendo ésta la causa de muerte en casi el 16% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de las segundas neoplasias fue de casi 5 años, sin observar correlación con la dosis de alquilantes recibida. Estos eventos neoplásicos ocurrieron mayoritariamente en pacientes con edad avanzada (74 años de mediana) y, en cambio, se detectaron más precozmente (mediana de 64 años) en aquellos pacientes que precisaron sucesivos tratamientos para su linfoma. En general, se desconoce con exactitud esta información entre los pacientes con linfoma indolente pues no existen estudios con seguimiento suficiente o simplemente no abordan este problema de forma sistemática. El único estudio que da tasas de incidencia y mortalidad por segundas neoplasias es el registro italiano del GISL (Gruppo Italiano Studio Linfomi), que analizó a pacientes heterogéneamente tratados incluidos en sus ensayos entre 1988 y 2003 ⁷¹. Con una mediana de seguimiento de 5 años, los autores comunicaron una incidencia de segundas neoplasias del 6.9% (69% tumores sólidos y 31% hematológicas), incluso superior para el tercio de pacientes tratados con fludarabina, y que fueron responsables de un 13% de las muertes. Los autores estimaron que la

incidencia de segundos tumores se vería incrementada hasta el 10.5% a los 12 años, datos que se aproximan bastante a lo observado en nuestra serie tras 11 años de seguimiento. Otros cuatro estudios han comunicado de manera dispar estos eventos neoplásicos. El grupo ECOG, en su análisis final del esquema con antraciclinas (COPA) e IFN para pacientes con linfoma indolente, tras una mediana de seguimiento de 12 años, sólo comunicó un 4% de mortalidad por segundas neoplasias (5 tumores sólidos y 2 hematológicas) ⁵⁶. El grupo francés LYSA, con seguimiento de 8 años y un régimen de IFN asociado a quimioterapia intensiva (basada en antraciclinas y etopósido) en pacientes con LF grado 1-3a, comunicó una incidencia de segundas neoplasias del 6.4% (6 hematológicas y 17 tumores sólidos) ⁵⁰. El estudio FOLL05 del grupo italiano ⁴⁸, que comparaba los 3 esquemas de inmunquimioterapia más utilizados en primera línea para el linfoma folicular, comunicó un 4.5% de segundas neoplasias a pesar del corto seguimiento de la serie, y al igual que en el registro italiano del GISL, observó una incidencia significativamente superior en los pacientes tratados con fludarabina (incidencia del 8%).

Otro evento tardío que cada vez cobra mayor protagonismo en pacientes con remisión duradera del linfoma es la cardiopatía. En la actualidad, el R-CHOP es el tratamiento de primera línea recomendado para la mayor parte de linfomas indolentes y el linfoma folicular. Es bien conocido que los esquemas con antraciclinas tienen mayor riesgo de producir eventos cardiovasculares mayores, insuficiencia cardíaca sintomática y cardiopatía isquémica por daño endotelial ^{64,72,73}. En este sentido, el grupo EORTC, en pacientes con linfoma agresivo tratados con esquemas que incluyeron antraciclinas, y mediana de seguimiento de 8 años, observó un riesgo incrementado de padecer

insuficiencia cardiaca (SIR de 5.4, 95% CI 4.1-6.9), que aumentaba de forma gradual a partir del 5º año de seguimiento ⁶⁷. Asimismo, los datos actualizados del estudio francés en pacientes de edad avanzada con LDCGB tratados con R-CHOP, demostraron que en el 40% de largos supervivientes la mortalidad debida a eventos cardiovasculares fue del 16.5%, lo que constituyó un 47% de muertes no debidas al linfoma ⁷⁰. En nuestra serie, con un esquema libre de antraciclinas, en pacientes con largo seguimiento y mayor edad, la incidencia y mortalidad por cardiopatía fue significativamente más baja, del 2.5 % y 0.05% respectivamente. Sólo los estudio de Smalley y de Sacchi abordan la mortalidad debida a eventos cardiovasculares en linfomas indolentes ^{56, 71}. En el primero, con 12 años de seguimiento y utilizando CHOP, la mortalidad por cardiopatía fue del 9%, mientras que en el registro italiano, con seguimiento mucho menor y sólo 70% de los pacientes tratados con antraciclinas, esta tasa fue del 12%.

En definitiva, la inmunoterapia con interferón asociada a una quimioterapia sin antraciclinas en pacientes con LF y linfoma indolente logra respuestas de muy buena calidad, lo cual se traduce en excelentes resultados de SLP, que por su con escasa toxicidad a corto y largo plazo redundan en una SG prolongada, y que se siguen observando incluso tras largo seguimiento, superior a 12 años.

Actualmente, para poder facilitar la viabilidad de los estudios se utiliza la SLP, y más recientemente la CR30 (respuesta completa a los 30 meses), como variables surogadas de supervivencia. Por contrapartida, existen estudios en oncología que han cuestionado el uso de estas variables, destacando la necesidad de saber datos reales de supervivencia para poder clarificar el impacto real de cada terapia, principalmente en entidades en las que gracias a

los nuevos tratamiento se ha demostrado un mejor control de la enfermedad ⁷⁴⁻

⁷⁶.

Así pues, en la actualidad ante la larga expectativa de vida de la mayoría de los pacientes con linfoma indolente o folicular, gana relevancia la consideración de la toxicidad de los tratamientos iniciales y subsiguientes que pueden condicionar la supervivencia final. Por tanto, es mi intención señalar que el objetivo final en pacientes con linfoma indolente debe seguir siendo la supervivencia global, aunque ello implique la actualización de los resultados de eficacia y seguridad de los estudios.

9. DISEÑO DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

9.- DISEÑO DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

9.1.- POBLACION DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSION Y

EXCLUSION.

A partir de 2005 se puso en marcha un estudio fase 2 prospectivo (Ensayo LNH-PRO-05) con doble inmunoterapia, en el que se asociaba Rituximab al esquema de inducción con CVP + IFN- α 2b, y que iba dirigido a pacientes con linfoma folicular grados 1-2 de “novo”, con índice FLIPI \geq 2. En el estudio participaron 5 centros españoles.

Se utilizaron los mismos criterios de inclusión y exclusión que el estudio anterior (LNH-PRO), detallados en el apartado 6.1.

9.2.- EVALUACION DEL LINFOMA AL DIAGNOSTICO, VALORACION DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

Se siguió el mismo criterio para la realización de exploraciones al diagnóstico, a la evaluación de la respuesta y durante el seguimiento que en el estudio anterior (ver detalle en apartado 6.2).

A los primeros 25 pacientes incluidos en el ensayo se les incluyó en un sub-estudio molecular centralizado en el CNIO. El estudio iba dirigido a la identificación de un marcador molecular y el seguimiento de la EMR. Se realizó estudio de los reordenamientos de *Bcl-2/IgH* por PCR cuantitativa y reordenamientos de *IgH* por PCR cualitativa, en la sangre periférica y médula ósea de los pacientes al diagnóstico, al 4^o y 8^o ciclo, y cada 4 meses durante el seguimiento posterior.

9.3.- TRATAMIENTO

Los pacientes recibieron tratamiento de inducción según el esquema CVP + IFN- α 2b, al cual se añadía el rituximab a dosis de 375 mg/m² en el D1 de cada ciclo (tabla 16). Todos los pacientes recibieron G-CSF (300-480 μ g) desde el día +5 de cada ciclo, durante 5 días o hasta la recuperación de neutrófilos, y los ciclos se administraron cada 21 días. Al igual que en el ensayo anterior, se contemplaron niveles de ajuste de dosis para ciclofosfamida e interferón según la toxicidad observada entre ciclos (tabla 17). Los pacientes que interrumpieron el tratamiento por toxicidad permanecieron dentro del ensayo si no recibían otra terapia anti-linfoma. El número previsto de ciclos fue de 8, aunque se contemplaba la posibilidad de administrar 2-3 ciclos más con intención de conseguir la remisión completa.

Tabla 16. Niveles de dosis de los fármacos

Dosis	Niveles				
	+1	0	-1	-2	-3
IFN alfa-2b (MU/m ²)	5	3	2	1	0,5
Ciclofosfamida (mg/m ²)	500	400	300	200	150
Vincristina (mg/m ²), max 2 mg	*	1.4	*	*	*
Prednisona (mg/m ²)	*	100	*	*	*
<i>No se modifican dosis *</i>					

Tabla 17. Criterios para la modificación de la dosis

Grados (en nadir)	Neutrófilos	Plaquetas	Modificación de dosis
I	> 15.000	> 100.000	Subir 1 nivel *
II	> 500 y < 1.500	< 100.000 y > 50.000	No cambio
III	< 500	< 50.000	Baja 1 nivel
IV	Sepsis o sangrado, independientemente del valor		Baja 1 nivel
<i>*Sólo aplicable si ocurre en ausencia de factor estimulante</i>			

9.4.- DEFINICION DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Los análisis se realizaron por intención de tratamiento, y se incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos 1 ciclo de quimioterapia. La intensidad de dosis (ID) para ciclofosfamida e interferón (IFN α -2b) se calcularon según lo descrito previamente⁶², y la respuesta se evaluó siguiendo los criterios del International Working Group de 1999⁶³. Se definió la respuesta molecular completa a la ausencia del reordenamiento por PCR cualitativa o del 0% por PCR cuantitativa.

El tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) se calculó desde la fecha de inclusión en el estudio hasta la fecha de recaída, progresión o muerte por cualquier motivo. La supervivencia global (SG) se calculó como el tiempo transcurrido entre la fecha de inclusión en el estudio y la fecha de muerte por cualquier motivo. Los pacientes en los que se perdió el seguimiento fueron censurados a fecha del último control con o sin evento, según el estatus de su enfermedad en ese momento. La toxicidad se evaluó según los criterios del National Cancer Institute's Common Toxicity criteria (CTCAE v3.0).

9.5.- METODO ESTADISTICO

Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 para Windows. Para el análisis de las supervivencias se aplicó el método de Kaplan-Meier y se utilizó el Test de log rank para la comparación de las mismas entre grupos. Se consideró estadísticamente significativo un log Rank < 0.05.

10. RESULTADOS DEL ESTUDIO

LNH-PRO-05

10.- RESULTADOS DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

10.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE

Dado el escaso número de centros participantes y la existencia de ensayos competitivos, el ritmo de reclutamiento fue lento. Se incluyeron 50 pacientes con LF entre septiembre de 2006 y agosto de 2013.

Las características de éstos pacientes se muestran en la tabla 18. Resumiendo, la mediana de edad fue de 54 años (rango 29-75 años), todos ellos en estadios avanzados, 82% con infiltración medular, el 17% con LDH elevada y el 16% con β 2-microglobulina elevada. En la distribución por FLIPI, un 62% de pacientes presentaban riesgo intermedio (FLIPI = 2) y un 38% alto riesgo (FLIPI \geq 3). La mediana de ciclos administrada fue de 8 (rango 6-10). La mediana de intensidad de dosis de ciclofosfamida e interferón fueron del 83% (rango 35%-100%) y del 63% (rango 30%-92%), respectivamente. Un 10% de pacientes recibió radioterapia sobre las lesiones voluminosas.

Tabla 18. Características de los pacientes incluidos en el ensayo LNH-PRO-05

	N (%)
Edad, mediana (rango)	54 años (29-75 años)
< 60 años	30 (61%)
≥ 60 años	20 (39%)
Sexo, varón	23 (47%)
ECOG ≥ 2	2 (4%)
Ann Arbor III – IV	50 (100%)
LDH elevada	8 (16%)
β2-microglobulina elevada	8 (16%)
Masas voluminosas (> 7 cm)	14 (28%)
Afectación extraganglionar (n=41)	
1 localización	22 (54%)
≥ 2 localizaciones	19 (46%)
Infiltración medular	41 (82%)
Índice FLIPI	
Riesgo Intermedio (2)	31 (62%)
Alto riesgo (≥ 3)	19 (38%)
Nº de ciclos, mediana (rango)	8 (6-10)
Intensidad de dosis (%), mediana	
Ciclofosfamida (rango)	83% (16%-100%)
Interferón (rango)	63% (30%-92%)
Radioterapia	5 (10%)

10.2.- ANALISIS DE LA TOXICIDAD DEL ESQUEMA

Se administró un total de 326 ciclos de quimioterapia y 1.713 dosis de interferón. La toxicidad grado 3-4 observada durante el tratamiento fue del 37.4% (tabla 19). Mayoritariamente se correspondió con la neutropenia grado 3 esperable en el control realizado entre día +10 y +12 de cada ciclo. En la mayor

parte de casos ésta se resolvió tras administrar el G-CSF programado, sin detectar incremento significativo de las infecciones ni ocasionar retrasos en la administración de los ciclos. El resto de la toxicidad registrada fue escasa y principalmente de grado 1-2.

Tabla 19. Toxicidad en inducción

Tipo de toxicidad sobre el Total de ciclos (n=326)	Total, N (%)	Grado 1-2 N (%)	Grado 3-4 N (%)
Neutropenia	121 (37%)	5 (1.5%)	116 (35,6%)
Pseudogripal	5 (1.5%)	5 (1.5%)	
Fiebre neutropenica	12 (3.7%)	12 (3.7%)	
Infección	19 (5.8%)	19 (5.8%)	
Neuropatía periférica	8 (2.5%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)
Diabetes	3 (0.9%)	3 (0.9%)	
Dolor	4 (1.2%)	4 (1.2%)	
Gastrointestinal	1 (0.3%)	1 (0.3%)	
Trombopenia	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1(0,3%)
Total	175 (53.7%)	53 (16.3%)	122 (37.4%)

Se comunicaron 27 eventos adversos graves (EAG) durante la inducción (correspondiente a un 8% de los ciclos administrados), debidos a infecciones en el seno de la neutropenia severa (21 episodios) o neutropenia febril sin foco (6 episodios). Todos ellos se resolvieron sin secuelas. Un 37% de estos EAG condicionaron un retraso de 7-10 días en la administración del siguiente ciclo de quimioterapia. Un único paciente, que había alcanzado RC tras el 4º ciclo, no completó el tratamiento programado, que se suspendió después del 6º ciclo por diverticulitis aguda, que se repitió durante el periodo de seguimiento.

Durante la fase de seguimiento de los pacientes, tras el tratamiento de inducción, se registraron otros 8 eventos adversos graves detallados en la tabla

20. Todos ellos fueron debidos a infecciones en el seno de neutropenias tardías post-rituximab, que se resolvieron sin secuelas.

Tabla 20. Eventos Adversos Graves registrados durante el estudio

Tipo de Evento Adverso Grave	Total, N (%)	Inducción	Tardíos
Neutropenia febril sin focalidad	6	6	-
Bacteriemia/sepsis	2	1	1 [§]
Infección ORL	5	3	2
Infección respiratoria alta	7	6	1
Neumonía /Bronquitis	5	4	1
Gastrointestinal	8	4+1*	1+2*
Infección urinaria	2	2	-
Total	35	27	8
[§] Seguida de osteomielitis posterior; * Diverticulitis acontecidas el mismo paciente			

Un 40% de pacientes (n=20) presentaron linfopenia de grado 3-4 tras la finalización del tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la recuperación de la misma de 8 meses. Un 14% de pacientes presentaron hipogammaglobulinemia leve-moderada (grado 1-2) que se mantuvo una mediana de 18 meses. No se han registrado infecciones graves relacionadas con estos dos eventos.

No se ha observado mortalidad tóxica durante ni tras el tratamiento de inducción, y a fecha del último seguimiento no se han registrado segundas neoplasias.

10.3.- ANALISIS DE EFICACIA

10.3.1.- Respuesta a la inmuno-quimioterapia de inducción

Todos los pacientes fueron evaluables para respuesta y las tasas se muestran en la tabla 21. Un 82% de pacientes alcanzaron RC de forma precoz (tras el 4º ciclo), que alcanzó el 100% tras la finalización del tratamiento de inducción.

Tabla 21. Respuestas al esquema R-CVP-IFN

Tipo de Respuesta	4º ciclo (N, %)	Fin de inducción (N, %)
Remisión Completa (RC)	41 (82%)	50 (100%)
Respuesta Parcial (RP)	9 (18%)	-
Respuesta mínima o No respuesta	-	-

10.3.2.- Análisis de las respuestas moleculares

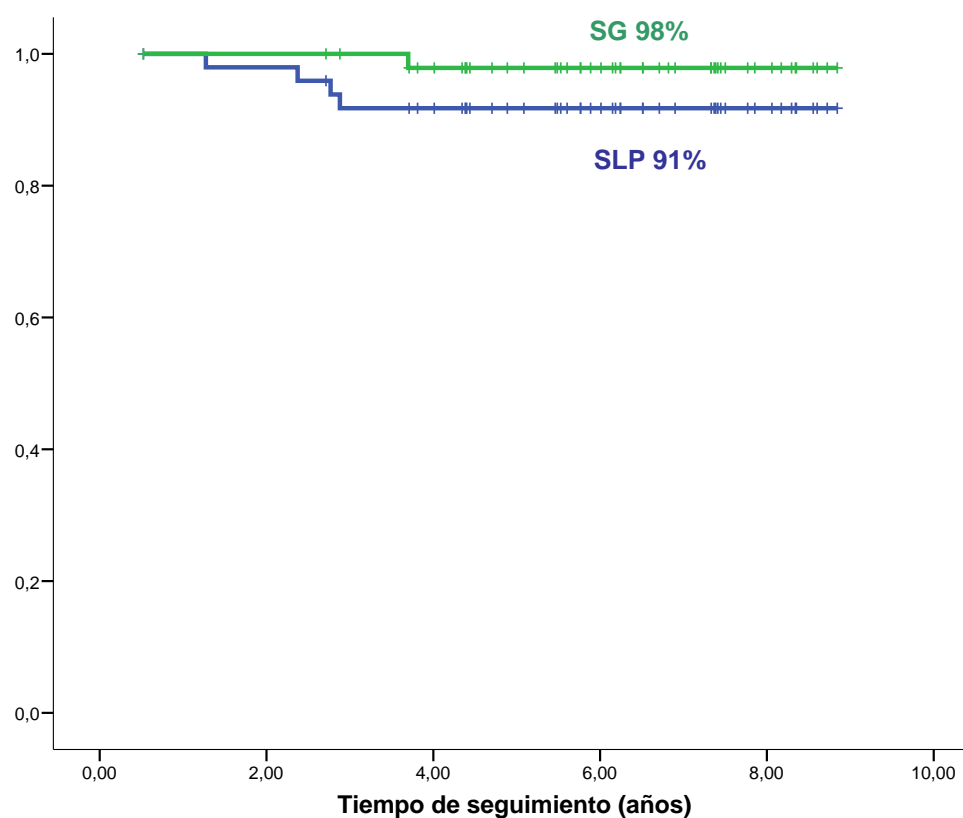
Se detectó marcador molecular en 18 de los 25 pacientes estudiados (72%), de los cuales 13 correspondieron a reordenamientos de *Bcl2-IgH* y 5 a reordenamientos de cadenas pesadas de inmunoglobulinas, *FR2* y/o *FR3*.

Once de los 13 pacientes (85%) que realizaron control molecular al 4º ciclo alcanzaron respuesta molecular completa (PCR cuantitativa de 0%), y el 100% de los pacientes (los 18 con algún marcador positivo al diagnóstico) alcanzaron respuesta molecular tras el 8º ciclo. Tres de estos pacientes recayeron durante el seguimiento, pero en sólo 1 de ellos se observó la re-positivización del marcador antes de objetivar la recidiva clínica. El resto de pacientes que mantienen remisión del linfoma continúan con EMR negativa ⁷⁷.

10.3.3.- Análisis de supervivencia libre de progresión y global

Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 6.2 años (rango 2-8 años), la SLP y SG actuarial a 8 años ha sido del 91% (\pm DE 4%) y del 98% (\pm DE 2%), respectivamente (figura 13)

Figura 13. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global para paciente con LF incluidos en el ensayo LNH-PRO-05.



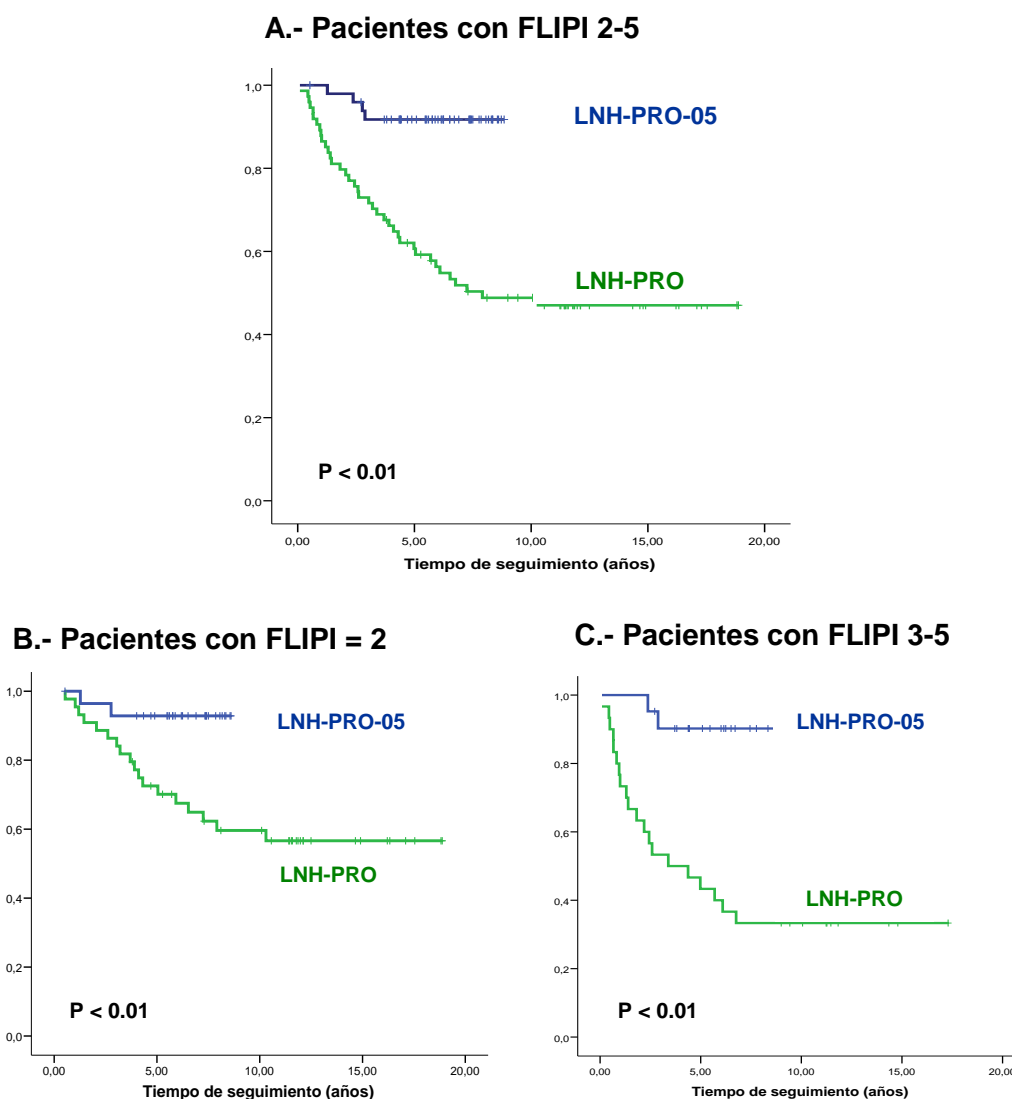
Cuatro pacientes han recaído durante el seguimiento, uno de ellos en los primeros 2 años. Dos pacientes recibieron tratamiento de segunda línea con FMD alcanzando respuesta: uno de ellos seguido de alo-TPH de consolidación manteniéndose libre de enfermedad al último seguimiento, mientras que el otro progresó 1 año después del rescate y falleció a consecuencia de la misma.

Otro paciente recidivó con enfermedad de comportamiento indolente y tras más de 5 años se mantiene en vigilancia periódica sin haber precisado tratamiento para el linfoma. El cuarto paciente recayó a los 3 años y se perdió su seguimiento.

10.3.4.- Análisis comparativo de eficacia frente al estudio LNH-PRO

Se compararon los resultados de este estudio con los pacientes con linfoma folicular y FLIPI ≥ 2 tratados en el ensayo anterior sin rituximab (LNH-pro: CVP e interferón). Las características al diagnóstico en ambos estudios fue similar, excepto por una mayor proporción de pacientes con médula infiltrada (68% vs 23%, $p < 0.0001$) y con lesiones voluminosas (28% vs 8%, $p = 0.003$) en el ensayo más reciente, que incorporaba Rituximab en la inducción. Tras finalizar el tratamiento de inducción, la tasa de respuestas globales y de respuestas completas fue significativamente superior en los pacientes que recibieron Rituximab asociado al CVP+IFN (RG del 100% vs 86.5% y RC del 100% vs 67.6%, $p < 0.0001$). La mediana de seguimiento de los pacientes vivos del ensayo LNH-Pro (sin rituximab) duplica a la del ensayo LNH-PRO-05 (12 años frente a 6.2 años). La supervivencia libre de progresión fue significativamente superior para los pacientes con que asociaron Rituximab, con medianas no alcanzadas y un 92% de pacientes libres de enfermedad a los 8 años, frente a una mediana de 7.9 años en los tratados con CVP+IFN (figura 14 A). Estas diferencias, que se mantienen para los pacientes con FLIPI =2, se ven incrementadas en el grupo de pacientes con FLIPI de alto riesgo (90% a 8 años para los tratados con R-CVP-IFN frente a una mediana de 3.4 años sin Rituximab) (figuras 14 B y C).

Figura 14. Comparación de la SLP entre pacientes con LF incluidos en el ensayo LNH-PRO y LNH-PRO-05 según el riesgo:

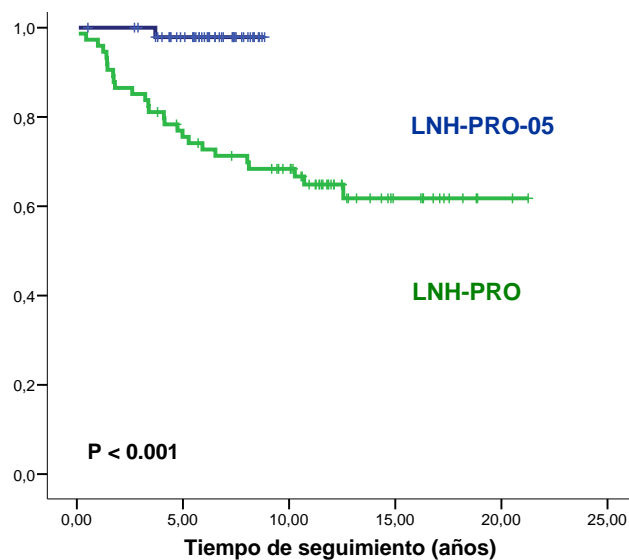


Se observa también una ventaja significativa en la supervivencia global para el grupo de pacientes que asoció Rituximab al tratamiento, con supervivencia global del 98% ($\pm 2\%$) frente al 60% ($\pm 9\%$) a 8 años (figura 15 A).

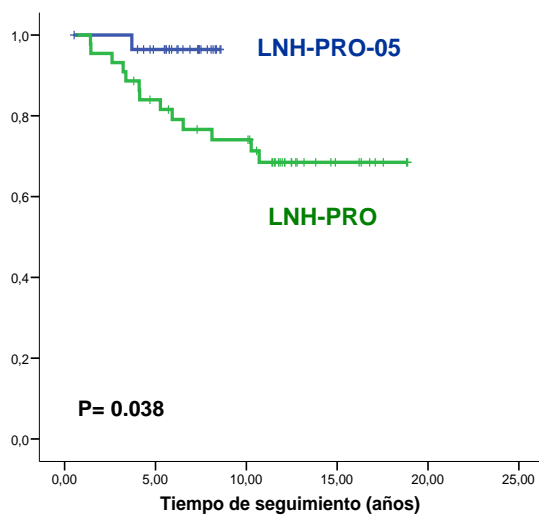
De nuevo estas diferencias son más evidentes en el grupo de pacientes con FLIPI de alto riesgo (SG a 8 años del 100% frente al 53% $\pm 10\%$ a 20 años) (figuras 15 B y C)

Figura 15. Comparación de la SG entre pacientes con LF incluidos en el ensayo LNH-PRO y LNH-PRO-05 según el riesgo.

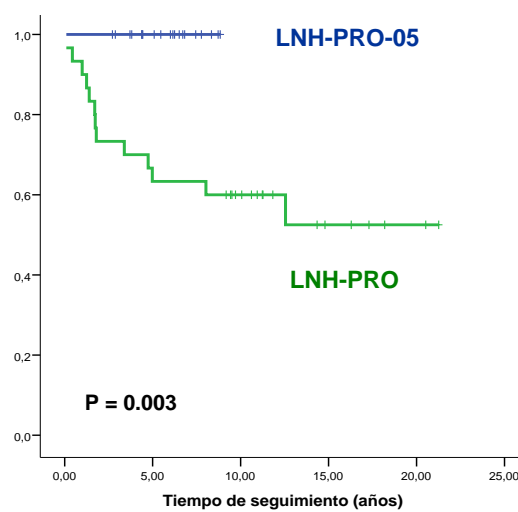
A.- Pacientes con FLIPI 2-5



B.- Pacientes con FLIPI = 2



C.- Pacientes con FLIPI 3-5



11. DISCUSION DE RESULTADOS DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

11.- DISCUSION DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

La introducción hace 20 años de la inmunoterapia en el tratamiento del linfoma folicular cambió su pronóstico e incrementó significativamente la expectativa de supervivencia de los pacientes. El IFN primero y posteriormente el anti CD20 rituximab, se convirtieron en el eje del tratamiento sobre el que pivotaban los distintos esquemas de quimioterapia. Desde entonces, las estrategias se han encaminado a testar combinaciones. El CHOP sigue siendo el esquema mayoritariamente empleado, aunque actualmente le sigue de cerca la bendamustina por su mejor tolerancia y similar eficacia.

Nuestro centro coordinó el primer estudio que analizaba el papel del IFN en asociación con el esquema CVP de Bagley (1998) en los linfomas indolentes (Ensayo LNH-PRO) y se demostró su eficacia para prolongar significativamente el control del linfoma, más allá de cualquier esquema de quimioterapia empleado hasta entonces. En el primer análisis, a los 6 años, la SLP lograda con la combinación no había alcanzado aún la mediana, resultados que se consolidaban en los sucesivos análisis hasta alcanzar una mediana de 12.5 años tras 20 años de seguimiento del estudio. Tras la disponibilidad del rituximab, exploramos su incorporación al esquema CVP+IFN, con objeto de rentabilizar su eficacia y su sinergia con el IFN y los alquilantes. Debido a los buenos resultados de supervivencia obtenidos con el esquema CVP+IFN en linfoma folicular y a las diferencias observadas entre grupos de riesgo, para este estudio fase 2 se seleccionó a los pacientes con FLIPI de intermedio-alto y alto riesgo cuya mediana de SLP era de 6 años.

Los resultados aquí presentados confirman nuestra hipótesis. La tasa de remisiones completas obtenidas fue del 100%, en su mayoría precoces (82% al

4º ciclo). Este porcentaje de respuestas es significativamente superior a las obtenidas en los pacientes con mismo FLIPI (≥ 2) incluidos en el ensayo previo sin rituximab (RC del 67.6%), e incluso frente a las reportadas en la mayoría de los ensayos fase 3 con rituximab y quimioterapia que oscilan entre el 50-70%^{46,48}. Señalar que en el estudio francés del LYSA, que utiliza rituximab e IFN asociados a quimioterapia con antraciclinas y etopósido, que incluyó un 83% de pacientes con LF de intermedio-alto y alto riesgo, la tasa de remisiones completas fue del 67%⁵⁰.

Es bien conocido que la calidad de la respuesta valorada mediante la ausencia de EMR detectable se asocia una mayor SLP⁷⁸. En 2003 nuestro grupo comunicó los resultados de un subestudio realizado en 35 pacientes tratados dentro del ensayo LNH-PRO, dónde se demostró que existía una correlación directa entre la duración de la respuesta clínica y la persistencia de EMR negativa durante más de 2 años⁷⁹. En el ensayo actual, observamos que en los pacientes en los que se testó, la tasa de remisiones moleculares obtenidas fue del 100%, indicando que se trata de auténticas RCs, lo cual explica la excelente SLP obtenida⁷⁷. En este sentido, con una mediana de seguimiento de 6 años, la SLP de los pacientes con FLIPI de intermedio-alto y alto riesgo incluidos en este estudio fase 2 fue del 91%, significativamente superior a la obtenida con en el estudio anterior sin rituximab y en una población con el mismo FLIPI (mediana de 6 años). Aunque no son estudios comparables, estos resultados contrastan con los de estudios fase 3 de inmuno-quimioterapia con rituximab, como el francés cuya mediana de SLP fue de 5.5 años, o con los ensayos que utilizan R-CHOP que muestran SLP en torno al 70% a 3-4 años^{43,44,80}.

La toxicidad más frecuentemente observada durante el tratamiento con el esquema R-CVP-IFN fue la neutropenia grado 3-4 (35%), que reproduce lo comunicado con otros esquemas de inmuno-quimioterapia, en los que las infecciones/neutropenia febril y neutropenia grado 3-4 se sitúa entre 30% y el 59%. La incidencia e intensidad del síndrome gripal por interferón fue más escasa de la esperada. Un dato llamativo, no explorado en la mayoría de estudios, fue que un 40% de pacientes presentaron linfopenia de grados 3-4 con una mediana de duración de 8 meses, y que en el 14% se objetivó una hipogammaglobulinemia menor de 0.5 g/dl persistente (18 meses hasta su recuperación). En ningún caso durante el estudio se observó repercusión clínica ni precisaron tratamiento específico. Este dato no aparece reflejado en otros estudios, a excepción del ensayo PRIMA en el que no se observa hipogammaglobulinemia significativa tras 2 años de mantenimiento con rituximab.

La elevada eficacia con toxicidad manejable del esquema que aquí se presenta, utilizando doble inmunoterapia y quimioterapia sin antraciclinas, en pacientes con FLIPI de intermedio y alto riesgo, se ha traducido en una excelente supervivencia a 8 años (98% de los pacientes), superando de forma significativa los obtenidos en nuestra serie previa sin rituximab (69% a 8 años).

En este escenario, con los buenos resultados de supervivencia obtenidos hoy en día en el tratamiento del linfoma folicular, es obligado reevaluar las estrategias de tratamiento. Es razonable que dirijamos el foco de atención en disminuir la toxicidad y necesidad de soporte sin mermar la eficacia.

Acortar la quimioterapia, combinar inmunoterapias en el tratamiento de inducción o incidir en el tratamiento de consolidación o mantenimiento son las distintas líneas de trabajo que se deberán acometer en el futuro.

12. CONCLUSIONES FINALES

12.- CONCLUSIONES FINALES

.- CONCLUSIONES DEL ESTUDIO EXTENDIDO LNH-PRO

1.) La quimioterapia sin antraciclinas con IFN α 2b (CVP-IFN) para pacientes con linfoma indolente ha conseguido un control muy eficaz de la enfermedad, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 12.5 años.

2.) La supervivencia debida al linfoma con este esquema es del 79% a 20 años. En cambio, la supervivencia global disminuye casi en 20 puntos debido a mortalidad no relacionada con la progresión del linfoma del 41%, destacando un 17% de muertes por segundas neoplasias y sólo un 3.5% por cardiopatía.

3.) En esta serie, solamente la respuesta y la progresión precoz, variables dinámicas retrospectivas, tuvieron un impacto significativo en la supervivencia, con independencia del FLIPI.

4.) Carecemos de factores predictivos, siendo necesario implementar las nuevas técnicas genómicas en la práctica clínica diaria.

.- CONCLUSIONES DEL ESTUDIO LNH-PRO-05

5.) La incorporación de rituximab al esquema CVP-IFN, en pacientes con linfoma folicular y FLIPI de intermedio-alto y alto riesgo, ha obtenido una excelente supervivencia libre de progresión y supervivencia global a 8 años, con una toxicidad manejable.

6.) Las respuestas precoces y de calidad, unidas al buen control de la enfermedad, avalan esta estrategia utilizada con doble inmunoterapia en la

población de riesgo estudiada. Serían deseables estudios con mayor nivel de evidencia que permitan consolidar nuestros resultados.

.- REFLEXIONES FINALES

7.) Los buenos resultados de supervivencia obtenidos hoy en día en el tratamiento de los linfomas indolentes, obligan a reconsiderar las estrategias de tratamiento.

8.) Ante la mejoría significativa alcanzada en la supervivencia, es razonable dirigir el foco de atención a disminuir la toxicidad y las necesidades de soporte de los tratamientos sucesivos empleados, sin mermar la eficacia.

9.) Acortar la quimioterapia, combinar inmunoterapias en el tratamiento de inducción o incidir en el tratamiento de consolidación o mantenimiento, son las distintas líneas de trabajo que se deberán acometer en el futuro.

10.) Sin embargo, ningún resultado de supervivencia será válido si no se acompaña de un seguimiento a muy largo plazo que preste especial atención a la toxicidad tardía generada.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. January 2009;523-531. doi:10.1182/asheducation-2009.1.523.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):blood-2016-01-643569. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
3. Dra R. Arranz (Hospital La Princesa M. *Registro Español de Linfomas*. Softcover. Madrid: Drug Farma S.L; 2005.
4. Horn H, Schmelter C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011;96(9):1327-1334. doi:10.3324/haematol.2011.042531.
5. Ladetto M, Drandi D, Compagno M, et al. PCR-detectable nonneoplastic Bcl-2/IgH rearrangements are common in normal subjects and cancer patients at diagnosis but rare in subjects treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1398-1403. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663733>. Accessed February 20, 2016.
6. Roulland S, Navarro J-M, Grenot P, et al. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals: a novel intermediate step in early lymphomagenesis. *J Exp Med*. 2006;203(11):2425-2431. doi:10.1084/jem.20061292.
7. Cheung KJ, Shah SP, Steidl C, et al. Genome-wide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognostically significant DNA copy number imbalances Genome-wide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognosti. 2013;113(1):137-148. doi:10.1182/blood-2008-02-140616.
8. Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2902-2913. doi:10.1200/JCO.2009.26.1693.
9. Green MR, Kihira S, Liu CL, et al. Mutations in early follicular lymphoma

- progenitors are associated with suppressed antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(10):E1116-25.
doi:10.1073/pnas.1501199112.
10. Bouska A, McKeithan TW, Deffenbacher KE, et al. Genome-wide copy-number analyses reveal genomic abnormalities involved in transformation of follicular lymphoma. *Blood*. 2014;123(11):1681-1690.
doi:10.1182/blood-2013-05-500595.
 11. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3424-3431. doi:10.1172/JCI63186.
 12. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994.
doi:10.1056/NEJM199309303291402.
 13. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. Intergruppo Italiano Linfomi. *Blood*. 2000;95(3):783-789.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648386>.
 14. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.
doi:10.1182/blood-2003-12-4434.
 15. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-4562.
doi:10.1200/JCO.2008.21.3991.
 16. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol*. 2013;24(2):441-448.
doi:10.1093/annonc/mds429.
 17. Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2159-2169. doi:10.1056/NEJMoa041869.
 18. Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The

- architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood*. 2010;115(2):289-295. doi:10.1182/blood-2009-07-235598.
19. Glas AM, Knoop L, Delahaye L, et al. Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(4):390-398. doi:10.1200/JCO.2006.06.1648.
 20. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534.
 21. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111-1122. doi:10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
 22. Vindi J, Kridel R, Staiger AM, et al. A Clinicogenetic Risk Model (m7-FLIPI) Prospectively Identifies One-Half of Patients with Early Disease Progression of Follicular Lymphoma after First-Line Immunochemotherapy. *Blood*. 2015;126(23):333. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/333.abstract>. Accessed September 4, 2016.
 23. Kwee I, Rancoita PM V, Rinaldi A, et al. Genomic profiles of MALT lymphomas: variability across anatomical sites. *Haematologica*. 2011;96(7):1064-1066. doi:10.3324/haematol.2011.040402.
 24. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma : a prognostic model for clinical use Splenic marginal zone lymphoma : a prognostic model for clinical use. 2013;107(12):4643-4649. doi:10.1182/blood-2005-11-4659.
 25. Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*.

- 2012;159(2):164-171. doi:10.1111/bjh.12011.
26. Michael B, Manus P Mac, Hoppe RT, Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1282-1290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648385>.
 27. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(16):3797-3806. doi:10.1002/cncr.25117.
 28. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(5):1219-1227. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728680>. Accessed March 5, 2016.
 29. Ruella M, Filippi AR, Bruna R, et al. Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(4):783-791. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.019.
 30. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2115-2122. doi:10.1200/JCO.2003.07.111.
 31. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-1117.
 32. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-522. doi:10.1016/S0140-6736(03)14110-4.
 33. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988;25(2 Suppl 2):11-16.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2456618>. Accessed March 5, 2016.
34. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-435. doi:10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
 35. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3848-3853. doi:10.1200/JCO.2010.33.4474.
 36. Kahl BS, Hong F, Williams ME, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3096-3102. doi:10.1200/JCO.2014.56.5853.
 37. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood*. 2013;122(6):981-987. doi:10.1182/blood-2013-03-491514.
 38. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1582-1589. doi:10.1200/JCO.2005.03.3696.
 39. Rohatiner AZS, Gregory WM, Peterson B, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2215-2223. doi:10.1200/JCO.2005.06.146.
 40. Bagley CM, Devita VT, Berard CW, Canellos GP. Advanced lymphosarcoma: intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Ann Intern Med*. 1972;76(2):227-234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5066691>. Accessed March 5, 2016.
 41. Arranz BR, Garcia-alfonso P, Sobrino P, et al. Role of Interferon Alfa-2b in the Induction and Maintenance Treatment of Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From a Prospective, Multicenter Trial With Double Randomization. 1998;1(4):1538-1546.
 42. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP

- compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4579-4586. doi:10.1200/JCO.2007.13.5376.
43. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: R. *Blood.* 2005;106(12):3725-3732. doi:10.1182/blood-2005-01-0016.
44. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German study group hematology and oncology study. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1986-1992. doi:10.1200/JCO.2006.06.4618.
45. Salles G, Mounier N, De Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: Results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood.* 2008;112(13):4824-4831. doi:10.1182/blood-2008-04-153189.
46. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2011;377(9759):42-51. doi:10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
47. Itchaki G, Gafter-Gvili A, Lahav M, et al. Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;7:CD008909. doi:10.1002/14651858.CD008909.pub2.
48. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1506-1513. doi:10.1200/JCO.2012.45.0866.
49. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus

- rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
50. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2013;98(7):1107-1114. doi:10.3324/haematol.2012.082412.
 51. Dimopoulos MA, Kastiris E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124(9):1404-1411. doi:10.1182/blood-2014-03-565135.
 52. Cannata J, Nicolas C, Resident RC, et al. Maintenance Treatment with Interferon (IFN) Is Not Necessary to Achieve Prolonged Progression Free Survival (PFS) in Patients with Indolent Non Hodgkin's Lymphoma (NHL). Results from a Prospective Randomized Trial on 165 Patients. *Blood*. 2004;104(11):1392.
<http://www.bloodjournal.org/content/104/11/1392.abstract>. Accessed September 10, 2016.
 53. J.Cannata, R.Arranz, R.Córdoba, et al. El IFN en LNH indolentes. Excelentes resultados con 12 semanas de IFN asociado a quimioterapia convencional. Estudio aleatorizado multicéntrico sobre 165 pacientes. *Haematologica*. 2004;89(s2):38.
 54. Cannata J, Nicolas C, Cordoba R, et al. Maintenance Interferon does not increase progression free survival in patients with indolent non Hodgkin's Lymphoma who received IFN in the induction treatment. Results from a randomized trial on 165 patients (PO 395). *Ann Oncol*. 2005;16(suppl_5):v148-v158. doi:10.1093/annonc/mdi577.
 55. Conconi A, Motta M, Bertoni F, et al. Patterns of survival of follicular lymphomas at a single institution through three decades. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(6):1028-1034. doi:10.3109/10428191003743460.
 56. Smalley R V, Weller E, Hawkins MJ, et al. Final analysis of the ECOG I-COPA trial (E6484) in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with interferon alfa (IFN-alpha2a) plus an anthracycline-based induction

- regimen. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK*. 2001;15(7):1118-1122. doi:10.1038/sj.leu.2402161.
57. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-1423. doi:10.1182/blood-2004-08-3175.
58. Davis TA, Maloney DG, Grillo-López AJ, et al. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin Cancer Res*. 2000;6(7):2644-2652.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10914705>. Accessed March 6, 2016.
59. Sacchi S, Federico M, Vitolo U, et al. Clinical activity and safety of combination immunotherapy with IFN-alpha 2a and Rituximab in patients with relapsed low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2001;86(9):951-958. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532623>. Accessed March 6, 2016.
60. Kimby E. Beyond immunochemotherapy: combinations of rituximab with cytokines interferon-alpha2a and granulocyte colony stimulating factor [corrected]. *Semin Oncol*. 2002;29(2 Suppl 6):7-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040528>. Accessed March 6, 2016.
61. Bosly A. [Role of anti-CD20 monoclonal antibody in association with immunomodulatory agents]. *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52(1):39-42. doi:10.1016/S0369-8114(03)00051-8.
62. Longo DL, Duffey PL, DeVita VT, Wesley MN, Hubbard SM, Young RC. The calculation of actual or received dose intensity: A comparison of published methods. *J Clin Oncol*. 1991;9(11):2042-2051.
63. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1244. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561185>. Accessed March 6, 2016.
64. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011;117(6):1806-1816.

- doi:10.1182/blood-2010-04-278796.
65. Royle JS, Baade P, Joske D, Fritschi L. Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm. *Int J Cancer*. 2011;129(4):910-919. doi:10.1002/ijc.25706.
 66. Lorenzo Bermejo J, Pukkala E, Johannesen TB, Sundquist J, Hemminki K. Age-time risk patterns of solid cancers in 60 901 non-Hodgkin lymphoma survivors from Finland, Norway and Sweden. *Br J Haematol*. 2014;164(5):675-683. doi:10.1111/bjh.12684.
 67. Moser EC, Noordijk EM, Van Leeuwen FE, et al. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(7):2912-2919. doi:10.1182/blood-2005-08-3392.
 68. André M, Mounier N, Leleu X, et al. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: A GELA cohort study on 2837 patients. *Blood*. 2004;103(4):1222-1228. doi:10.1182/blood-2003-04-1124.
 69. Feugier P. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-4126. doi:10.1200/JCO.2005.09.131.
 70. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.
 71. Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica*. 2008;93(3):398-404. doi:10.3324/haematol.12120.
 72. Murata T, Yamawaki H, Yoshimoto R, et al. Chronic effect of doxorubicin on vascular endothelium assessed by organ culture study. *Life Sci*. 2001;69(22):2685-2695. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712671>. Accessed February 28, 2017.
 73. Chow AY, Chin C, Dahl G, Rosenthal DN. Anthracyclines cause endothelial injury in pediatric cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol*.

- 2006;24(6):925-928. doi:10.1200/JCO.2005.03.5956.
74. Booth CM, Eisenhauer EA, Clinical N, Group T. Progression-Free Survival : Meaningful or Simply Measurable ? 2012;30(10):1030-1033.
75. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med.* 2015;20892(8):1389-1398. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2829.
76. Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival. *JAMA Intern Med.* 2015:1. doi:10.1001/jamainternmed.2015.5868.
77. Cannata-Ortiz J, Nicolás C, García-Noblejas A, et al. LNH-pro-05 Study: Excellent clinical and molecular responses in FLIPI =2 follicular lymphoma patients with rituximab plus CVP (Bagley) and 12 weeks of interferon alfa. *Haematologica.* 2009;94(s2):164.
http://www.haematologica.org/content/94/supplement_2/1.article-info.
78. Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, et al. Minimal Residual Disease after Conventional Treatment Significantly Impacts on Progression-Free Survival of Patients with Follicular Lymphoma: The FIL FOLL05 Trial. *Clin Cancer Res.* 2014;20(24).
<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/24/6398.long>. Accessed May 20, 2017.
79. Fernandez-Ruiz E, Cabrerizo M, Ortega M, et al. High molecular response rate and clinical correlation in patients with follicular lymphoma treated with cyclophosphamide-vincristine-prednisone plus interferon alpha 2b. *Clin Cancer Res.* 2003;9(7):2497-2503.
80. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the fondazione italiana linfomi. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1506-1513.
doi:10.1200/JCO.2012.45.0866.

14. ANEXOS

14.1.- COMUNICACIONES A CONGRESOS DEL ENSAYO LNH PRO

.-* **COMUNICACION Oral AEHH 2004. XLVII Reunión Nacional de la AEHH (Valencia, 21-23 octubre 2004). Haematologica, octubre 2004 (Co-014) (supl 2).**

<http://www.sehh.es/es/comunicaciones-cientificas-de-los-congresos-sehh-seth-2000-2014/xlvi-reunion-nacional-aehh-xx-congreso-nacional-seth>

Co-014

El IFN en LNH indolentes. Excelentes resultados con 12 semanas de IFN asociado a quimioterapia convencional. Estudio aleatorizado multicéntrico sobre 165 pacientes.

J. Cannata, R. Arranz, R. Córdoba, C. Nicolás, C. Rayón, J. García-Laraña, J. López, G. Pérez, P. Sánchez-Godoy, P. García-Alfonso, P. Zamora y J.M Fernández-Rañada.

Introducción. El tratamiento con IFN en los LNH indolentes mejora la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) y, en algunos estudios, la supervivencia global (SG). Sin embargo, aún no está definido cuál es el mejor momento para administrarlo (inducción o mantenimiento) ni la duración del mismo.

Objetivo. Evaluar la efectividad de la asociación de IFN al tratamiento de mantenimiento versus observación en los pacientes previamente tratados con IFN en inducción.

Materiales y métodos. Desde enero de 1990 hasta octubre de 2002, 165 pacientes con LNH de bajo grado incluidos en un estudio clínico multicéntrico recibieron quimioterapia según esquema CVP asociado a 12 semanas de IFN, 3MU/m² tres veces por semana. Los pacientes respondedores se aleatorizaron para recibir IFN de mantenimiento durante un año frente a observación. Se analizó la tasa de respuestas, la SLP y la SG en ambas ramas.

Resultados. La mediana de edad de la serie es de 63 años (rango 28-89 años), con un 20% de LNH linfocítico/linfoplasmóide, un 65,5% de LNH foliculares (LF) y un 14% de LNH de la Zona Marginal. El 33% de los LF presentaban FLIPI de alto riesgo (>2 pts). El 83% de los pacientes presentaban estadio avanzado (III-IV) al diagnóstico y un 75% del total presentaban al menos una afectación extranodal. Se registraron 34 salidas de protocolo durante la inducción (20%), un 35% de ellas por toxicidad leve al IFN. La intensidad de dosis de IFN y ciclofosfamida recibida fue superior al 65%. La tasa de respuestas globales obtenidas en la serie fue del 86% (143 pacientes), mayoritariamente completas (79.7%). Ciento doce pacientes se aleatorizaron para IFN de mantenimiento (56 pacientes) vs. observación, sin que se encontraran diferencias en las características entre ambos grupos. En el grupo tratado con IFN la mediana de intensidad de dosis recibida fue de 67.5% (rango 8%-113%). El 25% de los pacientes con IFN (14 pacientes) salieron del estudio durante el mantenimiento, 7 por intolerancia al IFN, 5 por abandono y 2 por progresión del LNH, mientras que en el grupo control se registraron 2 salidas. Con una mediana de seguimiento de los vivos de 4,7 años, la mediana de la SLP alcanzada en la serie es de 6,76 años. No se observaron diferencias significativas en la calidad de la respuesta ni en la SLP, entre grupos (6,6 años con IFN vs 7,8 años con observación, p=0,7). La SG actuarial es del 81% a los 12 años, similar en las dos ramas de mantenimiento. Los 31 pacientes que aún alcanzando respuesta no se randomizaron (por toxicidad o negativa a recibirlo) recibieron una intensidad de dosis de ciclofosfamida y de IFN en inducción del 73% y 55% respectivamente, y su SG fue menor frente a los randomizados (7.6 años vs. 10 años, p=0.001).

Conclusión. En 1998 comunicamos los buenos resultados obtenidos en los LNH de bajo grado asociando IFN durante 3 meses a la quimioterapia de inducción. En el presente estudio no se ha observado ningún beneficio añadido con la administración del IFN de mantenimiento, en relación a la tasa de respuestas, la SLP ni la SG. Es tan efectiva la asociación de IFN durante 12 semanas en la inducción como también su administración en mantenimiento durante 1 año.

395

MAINTENANCE INTERFERON (IFN) DOES NOT INCREASE PROGRESSION FREE SURVIVAL (PFS) IN PATIENTS WITH INDOLENT NON HODGKIN S LYMPHOMA (NHL) WHO RECEIVED IFN IN THE INDUCTION TREATMENT. RESULTS FROM A RANDOMIZED TRIAL ON 165 PATIENTS

J. Cannata¹, C. Nicolás², R. Cordoba¹, C. Rayón², J. Garcia-Laraña³, J. Lopez³, G. Perez⁴, P. Sanchez-Godoy⁴, P. Garcia-Alfonso⁵, P. Zamora⁶, J. Fernandez-Rañada¹, R. Arranz¹

¹Hematology Department, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain; ²Hematology Department, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain; ³Hematology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁴Hematology Department., Hospital Severo Ochoa, Leganes, Spain; ⁵Oncology Department., Hospital La Paz, Madrid, Spain; ⁶Oncology Department., Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Introduction: IFN induces a significant improvement on PFS and survival in patients with low-grade NHL. However, the best IFN schedule is unknown as benefits have been observed when IFN is administered with the induction chemotherapy or, as maintenance treatment or, in both treatment phases.

Objective: To assess the role of 1 year maintenance IFN in patients treated with CVP plus IFN for 3 months.

Patients and Methods: Until October 2002, 165 patients were recruited. Patients received CVP (median 6 cycles) plus IFN, 3 MUI/m² three times a week for 3 months. Complete and partial responders were randomized to receive IFN, 3 MU/m² three times a week for 1 year vs observation. With a median FU of 4,8 years (0.3–11.7 years) of surviving patients, response, PFS and overall survival (OS) were analysed.

Results: Median age was 63 years (28–79 years), 67% with follicular (FL), 18% small lymphocyte and 15% marginal zone lymphoma. Most patients (83%) had advance stage and 75% extranodal involvement. Thirty-two percent of FL patients had FLIPI ≥ 3 . Dose-intensity for Cy and IFN in the induction phase was 77% and 72%. Ten patients withdrew the study due to grade 3–4 toxicity (6%).

Response: 87% of patients achieved response, 82% complete. One hundred and twelve out of 143 responders were randomized to receive 1 year of IFN ($n = 56$) vs observation ($n = 56$). Patients characteristics were similar in both groups. Median IFN dose was 66% (8%–113%). Sixteen patients (14%) were dropped, 7 due to IFN toxicity (6%). PFS: At 11 years, PFS of responders was 55% without differences between the 2 groups (46% for maintenance IFN vs 59% for the observation arm, $P = 0.59$). OS at 11 years is 81%, with 8% of deaths due to lymphoma.

Conclusion: No additional increase on PFS was observed with maintenance IFN in responders to CVP and short term IFN. Very good response rates and long lasting remissions were achieved with 3 months IFN treatment and tolerance was significantly better.

- *Poster EHA: 17th Congress Of The European Hematology Association (EHA), Amsterdam, June 14-17, 2012 Haematologica June 2012, 97: supplement 1 (abstract # 805).

- *Poster ASH 2014: 56nd ASH Annual Meeting Abstracts December 4. Blood 2014, 124 (21):po-4465.



Poster # 4465

Outcome and Long Term Toxicity of the LNH-PRO Trial after 12 year Median Follow-up in patients with Indolent Non Hodgkin's Lymphoma who received Immunochemotherapy with CVP and Interferon-alfa2b (IFN α 2b)

J. Carrnata-Ortiz MD¹, C. Nicolás MD², A. García-Noblejas MD¹, J. López³, P. Sabin MD⁴, P. Zamora MD⁵, M.J. Requena PhD⁶ and R. Aranz PhD¹

1-Hospital Universitario de la Princesa, Madrid (Spain); 2-Hospital Central de Asturias, Oviedo (Spain); 3-Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid (Spain); 4-Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Spain); 5-Hospital Universitario La Paz, Madrid (Spain); 6-Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganes, Madrid (Spain).

INTRODUCTION

- Curative treatment has not been defined to date for indolent-NHL. Nevertheless, in the last years, survival has improved significantly since the introduction of immunomodulatory agents, such as recombinant alpha2 interferon (IFN α 2b) and anti CD-20 antibody (rituximab).
- Nowadays, immunochemotherapy has become the gold standard for these patients.
- Currently, there is no general consensus about the best immuno-chemotherapy strategy, an important issue, considering the advanced age at presentation, the associated comorbidities and the long life expectancy of these patients.
- Treatment strategies under study use progression free survival as a surrogate marker for survival, but updated long term results are frequently lacking.
- Since 1990 our group introduced, for naive low-grade NHL, the use of IFN α 2b in association with Bagley's CVP induction regimen (which includes 2 g/m² of Cyclophosphamide/cycle¹).

OBJECTIVES

To evaluate long term outcome and late toxicities of patients who received immunochemotherapy with IFN α -2b plus CVP, included in the LNH-PRO multicenter trial^{2,3}.

METHODS

- From February 1990 to November 2001, patients with naive indolent NHL from 7 Spanish institutions were included. Updated clinical data were retrieved from participating centres up to March 2012.
- Progression free survival (PFS): is calculated as the time from start of treatment until relapse, progression or death, whichever occurs first.
- Disease free survival (DFS): is calculated for responding patients, as the time between overall survival (OS) is calculated as the interval between diagnosis until death of any cause.

TREATMENT

- CVP1 chemotherapy was administered every 3 weeks. Patients received the number of courses necessary to achieve maximum response. G-CSF was permitted.
- IFN α 2b was given 3 times per week, for 36 consecutive doses, along with induction therapy.
- Cyclophosphamide and IFN doses were adjusted according to grade 3-4 toxicity (see table)

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
IFN α 2b (IU/m ²)	100	100	100
Cyclophosphamide (g/m ²)	100	100	100
IFN α 2b (IU/m ²)	100	100	100
Cyclophosphamide (g/m ²)	100	100	100
IFN α 2b (IU/m ²)	100	100	100
Cyclophosphamide (g/m ²)	100	100	100

RESULTS

PATIENTS' CHARACTERISTICS	N	%
Age, median (range)	56 (22-78)	
- Patients older than 60 yo	76 (45%)	
Histology		
- Lymphocytic	36 (21%)	
- Follicular Lymphoma (grade 1 & 2)	111 (65%)	
- Marginal Zone Lymphoma	23 (14%)	
Ann Arbor/Stage II/IV	141 (83%)	
Bone Marrow involvement	99 (58%)	
Elevated LDH	23 (13.6%)	
Elevated B2 microglobulin	44 (26%)	
Bulky masses ($\geq 7cm$)	13 (7.6%)	
FLPI1 (FLI1)		
- Low risk (0-1 points)	37 (33%)	
- Intermediate risk (2 points)	44 (40%)	
- High risk (3-5 points)	30 (27%)	
# Cycles, median	6	
Radiotherapy (to bulky disease)	18 (10.6%)	

RESPONSE	N	%
• Complete Remission	116	68.2
• Partial Remission	32	18.8
• Minimal Response/No response	15	8.8
• Not evaluable	7	4.1

PROGRESSION FREE SURVIVAL

- Median follow-up of surviving patients was 12.5 years (range 3-21 years). Only 14.7% of patients were lost to follow-up.
- Global median PFS for indolent NHL was 12.5 years (95% CI: 10.5-14.5 years) and median PFS for FL patients has not been reached (20-year PFS of 63%, 95% CI, 50-72%).
- FL patients at low and intermediate FLPI1 have significantly longer PFS than high-FLPI1 risk FL patients (median not reached vs. 3.3 years, p 0.003)

OVERALL SURVIVAL

- Median OS has not been reached.
- Actuarial OS for indolent lymphoma patients was 59.7% (95% CI, 50.5-69%)
- For FL patients, the 20-year OS was 62% (95% CI, 50-74%)

LONG TERM TOXICITY

- Long-term toxicity is detailed in the following tables.
- Incidence of secondary malignancies is 13.5%.
- At time of analysis, 57 out of 170 patients have died (33.5%)
 - 58% due to lymphoma progression
 - 42% due to other non-lymphoma events (mainly age-related)

Secondary malignancies	22 cases (13%)
MDS/AML	3 cases
Solid Tumors	18 cases
Dermatologic neoplasms	2 cases
Colorectal events (gastro-1)	5 cases (3%)

Calculation of Deaths	Number of patients (n)
Secondary malignancies	22 (13%)
Secondary lymphoma events	10 (6%)
Colorectal events (gastro-1)	5 (3%)
Other non-lymphoma events	9 (5%)
Unknown cause	6 (3%)
Unknown cause	6 (3%)

CONCLUSIONS

Our results confirm that immunochemotherapy with IFN α -2b plus CVP regimen induces a median PFS of 12.5 years and a 20-year OS of 59.7% (median not reached). With a median follow-up of 12.5 years, 58 % died due to lymphoma, 16% from secondary malignancies and 26% from non-lymphoma events. These results highlight the importance of performing long term follow-up in order to assess the real survival benefit of any treatment.

REFERENCES
 1-) Bagley GM, Davilla VT, Beard GW, et al. Advanced lymphomas: intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. Ann Intern Med 76:227-234, 1972. 2-) R. Aranz, P. Garcia-Afonso, P. Sabin, et al. Role of Interferon- α 2b in the Induction and Maintenance Treatment of Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From a Prospective, Multicenter Trial With Double Remission. J Clin Oncol 1998; Vol 16 (4): pp 1532-1546-35. 3) Carrnata-Ortiz J, Nicolás C, Noblejas AN, et al. Maintenance treatment with interferon (IFN) is not necessary to achieve prolonged progression free survival (PFS) in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Results from a prospective randomized trial on 1183 patients. 46th ASH Annual Meeting (27 December 2004) Poster session: Lymphoma Therapy with Rituximab, P-5664 (Blood Publication Number 1382)

14.2.- COMUNICACIONES DEL ENSAYO LNH PRO-05

.- * **POSTER: 14th Congress of the European Hematology Association (EHA), Berlin, Germany, June 4-7, 2009. Haematologica Jun 2009, 94 (supplement 2) 1-694; Abstract # 0405**



14TH CONGRESS
JUNE 4 - 7, 2009
BERLIN

Dear Dr. CANNATA-ORTIZ,

Thank you for submitting your abstract for the 14th Congress of the European Hematology Association. This e-mail is a confirmation of your abstract submission. Please find an overview of your submitted data below. In case of any questions, please contact the congress organizer by e-mail: eha@eurocongress.com

You have submitted the following data:

Abstract title LNH-PRO-05 STUDY: EXCELLENT CLINICAL AND MOLECULAR RESPONSES IN FLIPI \geq 2 FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS WITH RITUXIMAB PLUS CVP (BAGLEY) AND 12 WEEKS OF INTERFERON ALFA

Author CANNATA-ORTIZ, JIMENA, HOSPITAL DE LA PRINCESA, MADRID, Spain(P)

Co-author(s) Nicolás, C, H.Central de Asturias, Oviedo, Spain
Garcia-Noblejas, A. , HOSPITAL DE LA PRINCESA, MADRID, Spain
Montes-Moreno, S. , CNIO, MADRID, Spain
López, J. , H.Ramón y Cajal , Madrid, Spain
Requena, MJ. , H.Severo Ochoa, Leganés, Spain
Piris, MA. , CNIO, Madrid, Spain
Arranz, R. , HOSPITAL DE LA PRINCESA, Madrid, Spain

Topic 30. Non-Hodgkin lymphoma - Clinical

Keywords Follicular lymphoma, Interferon alpha, Rituximab, Chemotherapy

Abstract text

Background: The use of immunomodulator agents, such as Rituximab (R) and Interferon (IFN) in Follicular Lymphoma (FL), has improved progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Since 1990, our FL patients receive CVP (Bagley, 1972) with IFN-alpha tiw for 12 weeks. In intermediate-high risk FLIPI patients overall response rate (ORR) was 90% (75% CR) with a median PFS of 6 years. Published data have shown that R and IFN have synergistic antitumor activity, so we designed a trial to test this treatment in association with R. **Aims:** Evaluate the efficacy (ORR, CR, PFS and MRD response) and toxicity of R +CVP+ IFN in newly diagnosed FL patients with FLIPI \geq 2. **Methods:** Treatment was R 375mg/m² + CY 400mg/m² D1-5 (po) + VCR 1.4mg/m² D1 + PRD 100mg/m² D1-5 + IFN (3MU/m² tiw x 12 wks) x 8 cycles, with G-CSF support. Doses of CY and IFN were adjusted according to grade 3-4 toxicity. Patients were re-evaluated after the 4th cycle and at the end of treatment. Follow-up studies were performed every 4 months thereafter. Patients were removed from the study if no response after cycle 4. Molecular studies to detect MRD (classic and real-time PCR for Bcl-2/IgH and rearrangements of IgH, FR2-FR3) were performed at diagnosis, after 4th and 8th cycle, and during the follow-up period. **Results:** Since November 2006, 26 patients have been enrolled. Herein we communicate the results of 21 monitored patients. Median age is 51 years old (range 33-74), FLIPI 3-5: 43%, \geq 2 extranodal involvement: 57% and bulky disease: 29%. No molecular marker was detected in 4 patients in spite of bone marrow infiltration. Seventeen patients had molecular marker, 15 (88%) with Bcl-2/IgH and 4 (22%) IgH rearrangements. Clinical Response at the end of treatment, is available from 17 patients. At 4th cycle 82% were in CR and at 8th cycle all patients achieved CR/CRi. Molecular response data was available in 12 patients, with 87% response after the 4th and 100% at the end of treatment. Toxicity was evaluated over 124 cycles. Grade 3-4 neutropenia was observed in 33% cycles. Lymphopenia <400/mm³ was present in 58% patients during treatment. Non-hematologic toxicity was low, 8% (3 cases with flu-like syndrome, 3 peripheral neuropathy, 2 diabetes, 1 diarrhea, 1 osseous pain). Dose intensity for CY was 77% (range 60%-86%) and 59% for IFN (range 31%-85%). Ten SAEs (7% of all cycles) were reported due to febrile neutropenia or infection, although in 6 patients were associated with protocol deviation. None of the patients experienced SUSAR. **Conclusion:** In patients with FLIPI \geq 2 follicular lymphoma, R + CVP + IFN schema achieves excellent clinical and molecular responses with a very good toxicity profile.

0405 LNH-Pro-05 study: excellent clinical and molecular responses in FLIPI \geq 2 Follicular Lymphoma patients with Rituximab plus CVP (Bagley) and 12 weeks of Interferon alfa

J.Cannata-Ortiz¹, C. Nicolás², A. García-Noblejas¹, S. Montes-Moreno³, J López⁴, MJ Requena⁶, C.Aláez⁵, MA Piris³ y R.Arranz¹

1-H.Princesa, 2-H.Central de Asturias, 3-CNIO, 4-H.Ramón y Cajal ,5-Clinica Moncloa and 6-H.Severo-Ochoa

Introduction

➤ The use of immunomodulator agents, such as Rituximab (R) and Interferon (IFN) in Follicular Lymphoma (FL), has improved progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

➤ Since 1990, our FL patients receive CVP (Bagley, 1972) with IFN-alpha tiw for 12 weeks.

➤ With this approach intermediate-high risk FLIPI patients achieve:

- 90% Overall response rate (ORR)
- 75% Complete remission (CR/CRi)
- 6 years median Progression Free Survival (PFS)

➤ Published data²⁻⁴ have shown that R and IFN have synergistic antitumor activity, with prolonged remission duration.

Objetives

- Evaluate efficacy in terms of Response, PFS
- Evaluate Toxicity of the combination
- Evaluate molecular response

Patients

- **Newly diagnosed Follicular lymphoma patients (gr 1-2), with FLIPI \geq 2**
- Age between 18 and 75 years-old
- **ECOG \leq 3**
- No grade 3-4 comorbidities
- No HIV, HCV or HBV infection

Chemotherapy

- **Cyclophosphamide:** 400 mg/m²/day, D1-5 po.
- **Vincristine:** 1.4 mg/m²/day, D1 i.v.
- **Prednisone:** 100 mg/m²/day, D1-5 po.
- Rituximab 375 mg/m² on D1 of each CVP cycle
- IFN α 2b 3MU/m² (3 times per week), for 36 consecutive doses
 - G-CSF from day 5 of each cycle
 - Total: 8 cycles
- CY and IFN doses, are adjusted according to grade 3-4 toxicity
- Patients with less than PR at 4th cycle are removed from the study
- Radiotherapy to bulky areas was allowed
- **Molecular studies:** *Bcl-2/IgH* (quantitative PCR) and *IgH* rearrangements were performed at diagnosis, 4th and 8th cycles and during follow up period

Characteristics

CHARACTERISTICS	N (%)
Age (median)	52 yo (33-75 yo)
Sexo Male / Female	10 (38%) / 16 (62%)
FLIPI ...2	15 (57%)
...3-4	11 (43%)
Ann Arbor stage...III	2 (8%)
...IV	24 (92%)
Extranodal involvement (n=24)	
...1 site	11 (46%)
... \geq 2 sites	13 (54%)
Bone marrow involvement	21(84%)
Bulky	7 (26%)
Elevated LDH	5 (19%)
Molecular marker	17/24 (70%)
- <i>Bcl2-IgH</i>	13/17
- <i>IgH</i> rearrangements	6/17

Response

- 28 Enrolled patients (oct 2006 – may 2009)
- 26 Monitorized
- Median follow-up of 20 months (range 1-30 months)
- 22 patients have completed induction therapy
- **Clinical Response** evaluable in 23 patients,
 - At 4th cycle (23) - CR+CRi 19/23 (82%)
- PR 4/23 (18%)
 - At 8th cycle (22) - CR+CRi 22/22 (100%)
- No progression or relapses have been detected so far
- **Molecular Response**
 - 87% of patients evaluated at 4th cycle were in molecular remission
 - All patients achieved molecular response at the end of treatment
- 3 patients received Radiotherapy to previously involved areas

Grade 3-4 Toxicity

- Evaluated over 190 cycles of chemotherapy
- **Hematologic toxicity - Neutropenia 30 %**
 - 2/3 during the first 4 cycles
 - 20% of them related with protocol deviation
- **Non hematologic toxicity 5%**
 - Flu-like syndrome 3 cases
 - Peripheral neuropathy... 3 cases
 - Hyperglycemia..... 2 cases
 - Diarrhea 1 case
 - Pain 1 case
- **13 SAEs (6.8% of all cycles), 20% of them due to protocol deviations**
 - 6 febrile neutropenia
 - 1 cellulitis-osteomielitis
 - 2 neumonia
 - 2 diarrhea
 - 1 CMV stomatitis
 - 1 CVM reactivation without symptoms

Conclusions

- The combination R + CVP + IFN achieves excellent clinical and molecular responses, in patients with FLIPI \geq 2 follicular lymphoma.
- With a median follow-up of 20 months, all patients (100%) are free of disease.
- The combination has shown low toxicity profile, mainly hematologic. Thirteen (6.8%) SAEs have been reported.
- Longer follow up is needed to see an impact in progression-free and overall survival

References

- 1-Arranz R, Garcia Alfonso P, Zamora P, Carrón R, Lavilla J, Garcia Larafa J, Flores E, Lopez J, Rayón C, Colomer R, Gonzalez Barón M, Perez Manga G, Fernandez-Rafada JM. Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. J Clin Oncol. 1999;16:1539-1546
- 2-Davis TA, Maloney DG, Grillo-Lopez AJ et al. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low grade of follicular Non-Hodgkin's Lymphoma with Rituximab and interferon- α 2a. Clin Cancer Res 2000;6: 2644-2652
- 3-Sacchi S, Federico M, Vitolo U et al. Clinical activity and safety of combination immunotherapy with IFN-alpha 2a and Rituximab in patients with relapsed low grade non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2001 Sep;86(9):951-8.
- 4-Kimby E. Beyond immunotherapy: combinations of rituximab with cytokines interferon-alpha2a and granulocyte colony stimulating factor. Semin Oncol. 2002 Apr;29(2 Suppl 6):7-10. Erratum In: Semin Oncol 2002 Dec;29(6):609.

Study sponsored **Fundación Leucemia y Linfoma (EudraCT N°: 2005-004761-42)**
With Special help of Roche and Shering-Plough

<p>EL RITUXIMAB ASOCIADO A CVP (BAGLEY) + INTERFERÓN-α EN INDUCCIÓN INCREMENTA SIGNIFICATIVAMENTE LAS REMISIONES COMPLETAS Y LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON LNH FOLICULAR DE INTERMEDIO-ALTO RIESGO (LNH-PRO VERSUS LNH-PRO-05)</p> <p>J. Cannata-Ortiz¹, C. Nicolás², A. García-Noblejas¹, S. Martínez¹, M.J. Requena³, C. Aláez², J. López⁴, R. Artaraz¹ ¹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Hospital Central de Asturias, Oviedo. ³CNIO. ⁴Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁵Clínica Moncloa, Madrid. ⁶Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid)</p>	CO-020																																																																																
<p>Introducción: La supervivencia de los pacientes con Linfoma Folicular (LF) se ha incrementado significativamente con la introducción de fármacos inmunomoduladores como Interferón (IFN) y Rituximab (R). Hasta 2002 nuestros pacientes con Linfoma Folicular recibían tratamiento con CVP+IFN en inducción (LNH-pro, JCO 16; 1538-1546). Desde 2006 hemos asociado Rituximab a este esquema (LNH-pro-05, EHA 09). Comunicamos los datos comparativos de estos 2 ensayos en pacientes con LF y FLIPI\geq2.</p> <p>Objetivos: Comparar la toxicidad y eficacia en términos de respuestas completas (RC) y supervivencia libre de progresión (SLP), en pacientes con LF y FLIPI\geq2.</p> <p>Métodos: En el ensayo LNH-pro (1990-2002) los pacientes recibieron CVP (CY 400mg/m² D1-5, VCR 1.4mg/m² D1, PRD 100mg/m² D1-5) + IFN (3MU/m² x 3/sem x 12 sem). En el ensayo LNH-pro-05 (2006-reclutando) se siguió el mismo esquema añadiendo Rituximab (375mg/m² el D1 de cada ciclo). Los pacientes de ensayo LNH-pro-05 recibieron rescate con G-CSF y profilaxis frente a Pn. carinii de forma sistemática. Se realizó evaluación completa tras el 4º ciclo, al final del tratamiento, cada 4 meses los 2 primeros años y después cada 6 meses.</p> <p>Resultados: Se analizan los datos de 74 y 33 pacientes con LF y FLIPI\geq2, incluidos en el LNH-pro y LNH-pro-05, respectivamente. Las características de ambos grupos se muestran en la tabla adjunta. Únicamente se observó una mayor tasa de B2-microglobulina elevada en los pacientes que recibieron CVP+IFN y una mayor incidencia de masas Bulky (>7cm) en los que recibieron el esquema con R. La mediana de ciclos recibidos fue de 6 y 8 respectivamente. Respuesta: Se obtuvieron RC (RC+RP) de 87% con CVP+IFN y de 92% con R+CVP+IFN, con un incremento significativo de las RC al añadir R (68% vs. 88%, P 0.023). Toxicidad: La principal toxicidad grado 3-4 fue la neutropenia (33% en CVP+IFN y 28% en R+CVP+IFN), con un 12% y un 6% de infecciones, respectivamente. La toxicidad no hematológica fue escasa y leve en ambos grupos (5% y 10%, grado 1-2). Supervivencia: Con mediana de seguimiento de 7.7 años para CVP+IFN y de 2 años para R+CVP+IFN, se observa un incremento significativo de la SLP en el grupo de pacientes que reciben el esquema con R (66% vs. 86% a 3 años, P 0.05). Se observa también una tendencia hacia una mayor supervivencia global en los pacientes que asocian R al esquema CVP+IFN (P 0.07).</p> <p>Conclusión: La adición de Rituximab al esquema CVP+IFN en pacientes con LF de intermedio-alto riesgo (FLIPI\geq2), logra mejorar significativamente la eficacia, tanto de las respuestas completas (88%) como de la supervivencia libre de progresión (86%) con un perfil de toxicidad similar.</p>																																																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Características</th> <th style="text-align: center;">LNH-pro-05 R + CVP + IFN (n=33)</th> <th style="text-align: center;">LNH-pro CVP + IFN (n=74)</th> <th style="text-align: center;">P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- mediana</td> <td style="text-align: center;">53 años</td> <td style="text-align: center;">56,7 años</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- \geq60 años</td> <td style="text-align: center;">33%</td> <td style="text-align: center;">46%</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>Hombres / mujeres</td> <td style="text-align: center;">42% - 58%</td> <td style="text-align: center;">47% - 53%</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>A Arbor III-IV</td> <td style="text-align: center;">12% - 88%</td> <td style="text-align: center;">16% - 84%</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>Nº áreas ganglionares</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- mediana</td> <td style="text-align: center;">7 áreas</td> <td style="text-align: center;">6 áreas</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- mas de 4 áreas</td> <td style="text-align: center;">81%</td> <td style="text-align: center;">70%</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>Bulky (<7cm)</td> <td style="text-align: center;">30%</td> <td style="text-align: center;">8%</td> <td style="text-align: center;">0.004</td> </tr> <tr> <td>FLIPI</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- 2 pro</td> <td style="text-align: center;">58</td> <td style="text-align: center;">59</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>- 3-5 pro</td> <td style="text-align: center;">42</td> <td style="text-align: center;">41</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Extraganliar: SI</td> <td style="text-align: center;">88%</td> <td style="text-align: center;">86,5%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- 0-2 órganos</td> <td style="text-align: center;">85%</td> <td style="text-align: center;">81%</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>- >2 órganos</td> <td style="text-align: center;">15%</td> <td style="text-align: center;">19%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDH elevada</td> <td style="text-align: center;">18%</td> <td style="text-align: center;">16%</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>B12 micro</td> <td style="text-align: center;">9,5%</td> <td style="text-align: center;">30%</td> <td style="text-align: center;">0.024</td> </tr> <tr> <td>Médula Osea afecta</td> <td style="text-align: center;">72%</td> <td style="text-align: center;">77%</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> <tr> <td>Radioterapia</td> <td style="text-align: center;">11%</td> <td style="text-align: center;">9,5 %</td> <td style="text-align: center;">ns</td> </tr> </tbody> </table>		Características	LNH-pro-05 R + CVP + IFN (n=33)	LNH-pro CVP + IFN (n=74)	P	Edad				- mediana	53 años	56,7 años		- \geq 60 años	33%	46%	ns	Hombres / mujeres	42% - 58%	47% - 53%	ns	A Arbor III-IV	12% - 88%	16% - 84%	ns	Nº áreas ganglionares				- mediana	7 áreas	6 áreas		- mas de 4 áreas	81%	70%	ns	Bulky (<7cm)	30%	8%	0.004	FLIPI				- 2 pro	58	59	ns	- 3-5 pro	42	41		Extraganliar: SI	88%	86,5%		- 0-2 órganos	85%	81%	ns	- >2 órganos	15%	19%		LDH elevada	18%	16%	ns	B12 micro	9,5%	30%	0.024	Médula Osea afecta	72%	77%	ns	Radioterapia	11%	9,5 %	ns
Características	LNH-pro-05 R + CVP + IFN (n=33)	LNH-pro CVP + IFN (n=74)	P																																																																														
Edad																																																																																	
- mediana	53 años	56,7 años																																																																															
- \geq 60 años	33%	46%	ns																																																																														
Hombres / mujeres	42% - 58%	47% - 53%	ns																																																																														
A Arbor III-IV	12% - 88%	16% - 84%	ns																																																																														
Nº áreas ganglionares																																																																																	
- mediana	7 áreas	6 áreas																																																																															
- mas de 4 áreas	81%	70%	ns																																																																														
Bulky (<7cm)	30%	8%	0.004																																																																														
FLIPI																																																																																	
- 2 pro	58	59	ns																																																																														
- 3-5 pro	42	41																																																																															
Extraganliar: SI	88%	86,5%																																																																															
- 0-2 órganos	85%	81%	ns																																																																														
- >2 órganos	15%	19%																																																																															
LDH elevada	18%	16%	ns																																																																														
B12 micro	9,5%	30%	0.024																																																																														
Médula Osea afecta	72%	77%	ns																																																																														
Radioterapia	11%	9,5 %	ns																																																																														

IL-747: The Addition of Rituximab to CVP (Bagley) + IFN- α as Induction Regimen, Significantly Increases Complete Remission Rates and Progression Free Survival in Intermediate-High Risk Follicular Lymphoma Patients (LNH-pro vs. LNH-pro-05 trial)

J. Cannata-Ortiz¹, C. Nicolás², A. García-Noblejas¹, A. Ramirez-Payer², J. Lopez³, M.J. Requena⁴, C. Alaez⁵, A. Alegre¹ and R. Arranz¹
 1- HU la Princesa Madrid, 2- HU Central de Asturias Oviedo, 3- HU Ramón y Cajal Madrid, 4- H. Severo Ochoa Leganés, 5- Clínica Moncloa Madrid

BACKGROUND

Survival of patients with Follicular Lymphoma (FL) has significantly increased since the administration of immuno-modulatory agents, such as Interferon (IFN) and Rituximab (R).

Since 1990, our patients with FL are treated with CVP + Interferon (IFN) alfa 2b (1). Rituximab and IFN have proven synergistic activity, therefore since 2006, Rituximab has been added to the same regimen in patients with FLPI ≥ 2 (2).

Herein we communicate the comparative results between these two prospective studies.

OBJECTIVES

To compare toxicity and efficacy, in terms of complete remission (CR) and Progression Free Survival (PFS), between both trials in patients with FL and intermediate-high & high risk FLPI.

PATIENTS & METHODS

LNH-Pro (1990-2006)	LNH-Pro-05 (2006-ongoing)
CVP + IFN	Rituximab 376 mg/m ² D1 + CVP + IFN- α
G-CSF support if available	G-CSF from D6 and Plavivocel profilaxis
	CVP + IFN- α • Cyclophosphamide 600 mg (m/d) x 6d (total 2400mg) • Vincristine IV, 1.4 mg/m ² D1 • Prednisone 60 mg/m ² D1 • IFN- α Subc 3 M.U/m ² , 3 times per week, for 2 wks every 21 days

Complete re-assessment was performed after cycle 4, at the end of cycle 8, every 4 months for the first 2 years and every 6 months thereafter.

RESULTS

TOXICITY (grade 3-4)

	CVP + IFN (506 cycles)	R + CVP + IFN (281 cycles)
Neutropenia	33 %	23 %
Infection	12 %	5 %
Flu-like syndrome	2.7 %	1.5 %
Peripheral neuropathy	2 %	3 %
Gastrointestinal	2 %	1.5 %
Lymphopenia	Not tested	4 th cycle... 37 % of pts 8 th cycle... 40 % of pts
Treatment withdrawn due to toxicity	8 %	0 %

R + CVP + IFN (other toxicities)

3. Viral coinfections :
 - 2 CMV antigenemia reactivation without organ disease
 - 1 CMV oral stomatitis
- 23 SAEs (8%) :
 - 10 neutropenic fever
 - 5 diarrhea
 - 4 pneumonia
 - 2 urinary tract infections
 - 1 ecthyma gangrenosum...evolving to Osteomyelitis (1)

PATIENTS CHARACTERISTICS

	CVP + IFN (n=74)	R + CVP + IFN (n=36)	P
Age			
- median	56.7	53	ns
- \pm 60 years	46 %	33 %	
Male gender	47 %	42 %	ns
Ann Arbor IV	84 %	88 %	ns
Nodal areas			
- 1-2 areas	6	7	ns
- \geq 3 areas	70 %	81 %	ns
Marrow involvement	77 %	72 %	ns
Bulky disease (\geq 7cm)	8 %	30 %	0.004
FLPI			
- 2 points	59 %	58 %	ns
- 3-5 points	41 %	42 %	
Extranodal involvement	86.5 %	88 %	ns
- \geq 2 organs	81 %	85 %	
- \geq 2 organs	19 %	15 %	
High LDH	16 %	18 %	ns
High $\beta 2$ microglobulin	30 %	9.5 %	0.024
Radiotherapy	9.5 %	11 %	ns
N° cycles (median)	6 cycles	8 cycles	ns

CONCLUSIONS

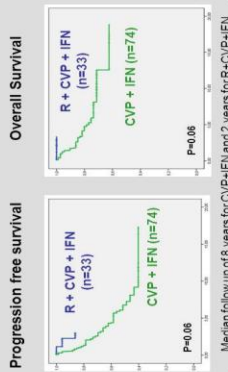
- The addition of Rituximab to CVP+IFN significantly improves efficacy in terms of CR (97%), 3-year PFS (86%) and 3-year OS (100%) in Intermediate-High risk Follicular Lymphoma patients
- At the moment, none of the patients in the LNH-pro-05 trial have experienced an unacceptable toxicity. Pn./Iriovocel prophylaxis and CD4 follow-up is recommended in this patients.
- Our induction regimen, R + CVP + IFN, achieves remarkable results in a high risk population of patients with Follicular Lymphoma (100% FLPI ≥ 2), compared with other studies that include all FLPI risk patients and combine Rituximab with more intensive regimens, such as R+CHVP+I³, R+MCP+I³ or R+CHOP¹⁴

EFFICACY

RESPONSE

	CVP + IFN (n=74)	R + CVP + IFN (n=33)	P
Overall	87 %	100 %	
Complete (CR)	68 %	97 %	
Partial (PR)	19 %	3 %	(82% at 4 th cycle) ¹¹
Minimal/Stable	9 %	-	
Non evaluable	4 %	0 %	

SURVIVALS



REFERENCES

1. Jemal T, Murray T, Samuels A, et al. *Statistical trends in cancer incidence and mortality in the United States*. *JAMA*. 2003;289:2739-2746.
2. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. *Chemosotherapy with rituximab for patients with follicular lymphoma: a phase 3 trial*. *N Engl J Med*. 2002;346:235-242.
3. Salles A, Pfreundschuh HG, Coiffier B, et al. *Comparison of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CHOP) versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CHOP) plus rituximab in patients with follicular lymphoma: a phase 3 trial*. *J Clin Oncol*. 2007;25:1515-1522.
4. Hagen M, Hagen A, Stock S, et al. *Early interim study (EIS) of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CHOP) versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CHOP) plus rituximab in patients with follicular lymphoma: a phase 3 trial*. *J Clin Oncol*. 2007;25:1515-1522.
5. Mason D, Imai K, Soto-Cabido P, et al. *Phase II study of R-CHOP compared with cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma*. *J Clin Oncol*. 2007;25:2321-2326.

Author's do not present potential conflict of interest