

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO
DEL LINFOMA FOLICULAR**

**Memoria presentada para la obtención del grado de Doctor en Medicina por
Virginia Calvo de Juan**

**Dirigida por el Dr. Mariano Provencio Pulla
Madrid, 2017**

D. Mariano Provencio Pulla, Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid y Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Certifica:

Que Virginia Calvo de Juan ha realizado, bajo mi dirección, el trabajo titulado “ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DEL LINFOMA FOLICULAR”

para optar al grado de Doctor en Medicina

Dicho trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad, interés científico y rigor metodológico necesarios y, por tanto, avalo su presentación para ser juzgado.

Para que conste, firmo el presente certificado en:

Madrid, 2017

D. Mariano Provencio Pulla

*Dondequiera que el arte de la medicina es amado
también hay un amor a la humanidad.*

Hipócrates

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, a mi director de Tesis, el Dr. Mariano Provencio Pulla, como modelo profesional, por su confianza y por su dedicación durante todo el desarrollo de este trabajo. Por los consejos y el estímulo constante para crecer como médico y fomentar la investigación y por las oportunidades brindadas para formar parte de este y de otros tantos proyectos.

A todos mis compañeros del Servicio de Oncología Médica del Hospital Puerta de Hierro y del resto de hospitales donde he estado y de los cuáles siempre he aprendido. En especial quiero agradecer al Dr. Horacio Oliva Aldamiz, mi primer maestro, quien me enseñó mucho de Anatomía Patológica y de Medicina.

A todos y cada uno de los miembros del grupo GOTEL que con su entusiasmo mantienen vivo el grupo y han sabido transmitirnos la ilusión e integrarnos en los diferentes proyectos a los nuevos miembros.

A José Javier Sánchez Hernández, Ana Royuela y Marina Pollán, por su ayuda inestimable con los métodos estadísticos, por su disponibilidad y el tiempo invertido en esta Tesis.

A los enfermos por quienes todo tiene sentido, quienes nos enseñan cada día a ser mejores profesionales y mejores personas.

A mi familia, mis abuelos, mis tíos y primos, por preocuparos por mí y por acompañarme siempre.

A mis padres, M^a Jesús y Valentín, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por vuestro amor y dedicación incondicional, por estar siempre conmigo, por tantos y tan valiosos consejos que me habéis dado, por inculcarme la importancia del esfuerzo, del trabajo bien hecho y de disfrutar con lo que haces, por todo el sacrificio que habéis realizado, por recordarme siempre las cosas importantes. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

A mi marido, Santi, por compartir los esfuerzos, las ilusiones y los disgustos, por tantos momentos juntos, por estar siempre a mi lado.

A Celia, mi hija, lo más valioso de mi vida.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

I. RESUMEN	3
II. INTRODUCCIÓN	9
1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS	11
2. PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.....	14
3. CLASIFICACIONES E HISTOPATOLOGÍA	18
3.1. CLASIFICACIONES.....	18
3.2. HISTOPATOLOGÍA	29
4. CLÍNICA.....	33
5. ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y ESTADIFICACIÓN	35
6. PRONÓSTICO	39
7. TRATAMIENTO	48
7.1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO	48
7.2. CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	48
7.3. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS FOLICULARES SEGÚN ESTADIOS.....	50
7.3.1. Tratamiento de los LF en estadios iniciales	50
7.3.2. Tratamiento de los LF en estadios avanzados.....	56
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	121
1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	123
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	123
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	125
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	127
2. DISEÑO DEL ESTUDIO	131
2.1. CENTROS PARTICIPANTES.....	133
2.2. FICHA DE REGISTRO.....	136
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	142

V. RESULTADOS	145
1. ANÁLISIS GENERAL DE LA SERIE	147
1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	148
1.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL	153
1.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	154
1.4. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE	180
2. ANÁLISIS ESPECÍFICOS.....	184
2.1. RIESGO DE MUERTE SEGÚN EL AÑO DE DIAGNÓSTICO. VARIACIONES EN EL TIEMPO POR DÉCADAS DE DIAGNÓSTICO	184
2.2. ANÁLISIS SEGÚN EL TRATAMIENTO REALIZADO	185
2.3. SUPERVIVENCIA A 10 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO	193
2.3.1. Características del grupo de pacientes que viven más de 10 años	193
2.3.2. Comparación entre los que viven más o menos de 10 años	194
3. CAUSAS DE MUERTE.....	198
4. TASA ESTANDARIZADA DE MORTALIDAD (SMR).....	199
4.1. COMPARACIÓN ENTRE LAS SMRS DEL GRUPO EN ESTUDIO Y LAS DE LA POBLACIÓN GENERAL	199
4.2. EFS12/24.....	213
VI. DISCUSIÓN	215
VII. CONCLUSIONES	249
VIII. APÉNDICE	253
1. ABREVIATURAS.....	255
2. ÍNDICE DE FIGURAS	261
3. ÍNDICE DE TABLAS	263
4. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL CEIC.....	266
5. ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS INTERNACIONALES RELACIONADOS CON DICHO ESTUDIO.....	267
IX. BIBLIOGRAFÍA	269

I. RESUMEN

Antecedentes:

El Linfoma Folicular (LF) es el segundo Linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente en Estados Unidos y en Europa. Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos aleatorizados tienen muy poco seguimiento en comparación con la larga historia natural de la enfermedad. Nuestro objetivo principal fue investigar la supervivencia a largo plazo de nuestra serie de pacientes con Linfoma Folicular. Además, son pocos los estudios que analizan la mortalidad por LF en comparación con la población general del mismo sexo y grupo de edad. En nuestro estudio se analizó la supervivencia global (SG) de los pacientes con LF y se comparó con la supervivencia esperada de la población general. Nuestro propósito fue probar la hipótesis de curación de aquellos pacientes diagnosticados LF que tienen la misma supervivencia que la población general.

Material y métodos:

Entre los años 1980 y 2013, un total de 1.178 pacientes fueron diagnosticados de Linfoma Folicular y tratados en los Servicios de Oncología de 18 hospitales españoles, miembros del grupo GOTEL, incluidos en el Registro de Linfomas Foliculares, creado para tal fin. La mediana de seguimiento fue de 54,9 meses y la mediana de supervivencia global fue de casi 20 años en nuestra serie. Se obtuvieron índices de mortalidad estandarizados (SMR) utilizando las tasas anuales de mortalidad por sexo y edad en España, y se comparó la SG con los datos de la población general, por edad y sexo.

Resultados:

Un total de 1.074 pacientes con LF recién diagnosticado fueron incluidos. La mediana de SG fue de 234 meses (IC 95%, 212-255). El análisis multivariante en nuestra serie mostró una mayor significación para la edad > 60 años, así como para el performance status y FLIPI. Se analizó un punto de corte a los 40 años de edad para estimar su influencia en la supervivencia observando un aumento en la supervivencia global en pacientes menores de 40 años sin alcanzar la mediana de supervivencia. Se analizaron los pacientes que aún estaban vivos después de más de 10 años desde el diagnóstico con el fin de evaluar plenamente los factores pronóstico que condicionaban este grupo. De los 166 pacientes que seguían vivos después de más de 10 años de seguimiento, 118 de ellos (73%) estaban libres de enfermedad clínica evidente. Las variables significativamente asociadas con la supervivencia a los 10 años fueron: el estadio II ($p < 0,01$), la edad < 60 años ($p < 0,0001$), el FLIPI bajo ($p < 0,005$), la $\beta 2$ -microglobulina normal ($p < 0,007$), la ausencia de síntomas B al diagnóstico ($p < 0,01$), el performance status de 0-1 ($p < 0,03$) y el tratamiento con antraciclinas y rituximab ($p < 0,0001$), o rituximab solo ($p < 0,0001$). El SMR general, incluyendo todas las causas de muerte, fue 2,54 (IC 95%: 2,22-2,90), siendo mayor en las mujeres, SMR 3,04 (IC 95%: 2,51-3,69) y en adultos jóvenes, SMR 5,55 (IC 95%: 2,89-10,66). Después de 10 años del diagnóstico, las tasas de mortalidad por LF fueron menores que en la población general, SMR 0,46 (IC 95%: 0,28-0,77). Excluyendo al LF como causa de muerte, el SMR general fue de 1,14 (IC 95%: 0,93-1,38) y ninguno de los grupos de edad mostró un aumento de la mortalidad estadísticamente significativo en comparación con los datos de la población general en función de la edad y el sexo. Más del 10% de los pacientes incluidos en el estudio (N=163) tuvieron un seguimiento de más de 10 años. La supervivencia libre de eventos (EFS) a los 12 y 24 meses (EFS_{12/24}) se ha asociado con una mayor probabilidad de muerte temprana, con un SMR de 10,27 (IC 95%: 8,26-12,77).

Conclusiones:

La supervivencia de los pacientes con LF se ha modificado en los últimos años debido a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas, en especial, del Rituximab. El punto de corte clásico a los 60 años, considerado como un factor pronóstico deficiente, podría no ser totalmente adecuado. Una edad más temprana puede reflejar mejores factores pronóstico y edades posteriores pueden servir para identificar las causas de la mortalidad competitiva. Se observó una disminución constante de la HR de muerte en el tiempo, mostrando un mejor pronóstico para estos pacientes. Nuestros datos apoyan que el tratamiento inicial combinado con Rituximab y antraciclinas podría considerarse un factor clave frente a la observación. Los pacientes con LF y un seguimiento de 10 años o más desde el diagnóstico tienen una mortalidad similar a la de la población general.

II. INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) son considerados un conjunto heterogéneo de enfermedades con comportamiento, pronóstico y características epidemiológicas diferentes; cuya etiología conocida, se relaciona con alteraciones en la inmunidad¹, agentes infecciosos^{2, 3} y exposiciones medioambientales⁴ y laborales⁵.

El Linfoma Folicular (LF) es uno de los subtipos de LNH más comunes.

Se ha diagnosticado en todas las razas y en todas las ubicaciones geográficas, pero la incidencia exacta de todo el mundo no se conoce, ya que los datos epidemiológicos son limitados en algunos países por la falta de recursos que son necesarios para la determinación de los casos y el diagnóstico preciso. Como consecuencia, la mayoría de los datos epidemiológicos provienen de análisis retrospectivos de los pacientes tratados en los principales centros de los Estados Unidos y de Europa.

En los Estados Unidos, los Linfomas Foliculares representan aproximadamente el 35% de los LNH y tienen una incidencia estimada de 3,18 casos por 100.000 habitantes⁶, diagnosticándose 15.000 casos nuevos al año⁷.

En Europa Occidental son, en conjunto, el segundo Linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente.

En la serie de The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project son el 22%^{8,9}.

De acuerdo con la clasificación de la WHO (World Health Organization) representan el 22-40% de los LNH^{10, 11}.

La tasa ajustada por edad de acuerdo al Registro Europeo HAEMACARE es de 2,18 (IC 95% 2,12-2,24) por 100.000 habitantes¹².

La incidencia anual de esta enfermedad ha aumentado rápidamente durante las últimas décadas pasando de los 2-3 casos por 100.000 habitantes en 1950 a los 5-7 casos por 100.000 habitantes durante 2009. La prevalencia está alrededor de 40/100.000¹³.

Los Linfomas Foliculares son los más frecuentes entre los LNH indolentes, que se definen como aquellos linfomas con largas supervivencias incluso sin tratamiento.

En un estudio español realizado entre los años 1999 y 2009, fueron registradas 3.651 neoplasias linfoides, de las cuales el 18% fueron LF, siendo estos el segundo subtipo más común¹⁴.

En Cataluña se llevó a cabo un estudio para analizar la tendencia temporal de la incidencia y mortalidad de los Linfomas no Hodgkin (LNH) en el período 1985-2004 y proyectar estas tasas para el período 2005-2019¹⁵. Entre 1998 y 2002, fueron el séptimo tumor más frecuente en varones y el cuarto en mujeres, el 3,3% de todos los cánceres en varones y el 4,1% en mujeres. El incremento en la incidencia de los LNH reportado en los últimos 20 años coincide con lo descrito en otras áreas geográficas. Si bien las causas del aumento de la incidencia no se conocen con exactitud, parece que el avance en las técnicas diagnósticas, los cambios en las clasificaciones de los linfomas y la epidemia de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) contribuirían a explicar el aumento de la incidencia. Esta tendencia empezó a estabilizarse a mediados de los años noventa, y esto sólo se observaba en varones adultos jóvenes (<55 años). Este fenómeno se ha descrito también en los países nórdicos¹⁶ y en los Estados Unidos¹⁷. La aparente estabilización de la incidencia en los varones adultos jóvenes podría estar relacionada con la disminución en la incidencia de los linfomas relacionados con el SIDA que se ha dado en los últimos años.

La mortalidad se incrementó de forma constante desde 1985 hasta principios de los años noventa y después se observó una estabilización de las tasas en ambos sexos. Entre el año 2000 y 2004, representó la duodécima causa de muerte entre los varones y la novena en las mujeres. Según las proyecciones de las tasas de incidencia y de mortalidad realizadas para Cataluña hasta el año 2019, la incidencia seguirá aumentando en los próximos años de forma más acentuada en las mujeres que en los varones y la mortalidad se mantendrá estable en ambos sexos.

La incidencia varía según la etnia, en la raza blanca es el doble que en la asiática y negra^{18, 19, 20}. Los LF parecen ser menos comunes en América Central y América del Sur, donde representan aproximadamente el 20% de los LNH²¹.

La incidencia aumenta con la edad. La mayor parte de los casos se presentan en adultos de más de 50 años y en ancianos, con una edad media al diagnóstico de 60-65 años^{8, 9}. Son raros en la tercera y cuarta décadas y excepcionales en los niños y adolescentes. No existe predilección por sexo. Alrededor del 80% de los pacientes con LF se diagnostican en estadios III/IV.

Aunque se han propuesto numerosos factores de riesgo potenciales, la mayoría no han sido validados en estudios independientes. Existe, por tanto, una falta de consenso en cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de Linfoma Folicular. Un pequeño número de casos parece ser familiar^{22, 23}. Mientras que el riesgo de desarrollar LF es ligeramente superior entre los familiares de las personas con LF, el riesgo absoluto sigue siendo bajo²⁴. Enfermedades, agentes infecciosos y otras toxinas asociadas con el desarrollo de los LF se comentarán más adelante.

2. PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los LF son una entidad clínico-patológica heterogénea que surgen de las células B de centro germinal, centrocitos (pequeñas células hendidas) y centroblastos (células grandes no hendidas)^{25, 26}.

La patogenia es desconocida. Aproximadamente el 85% de los pacientes con LF tienen la traslocación t(14;18) que produce la sobreexpresión de BCL-2 (leucemia/linfoma célula B 2), un oncogén que bloquea la muerte celular programada o apoptosis, permitiendo que las células tengan una supervivencia prolongada. De todas formas, parece claro que se requieren muchos eventos genéticos para desarrollar un LF, ya que la traslocación t(14;18) puede ser identificada en individuos normales y en pacientes con Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG)²⁷. La sobreexpresión de BCL-2 es prácticamente siempre el resultado de una traslocación que coloca el gen BCL-2 bajo el control de un promotor de inmunoglobulina (Ig). De estos, la t(14;18)(q32;q21) es la más frecuente y coloca a BCL-2 bajo el control del locus del gen de la cadena pesada de Ig (IgH), aunque existen traslocaciones variantes. En la mayoría de los casos, el LF está asociado con una traslocación entre el brazo largo del cromosoma 18, el sitio del oncogén BCL-2 (18q21), y una de las 3 localizaciones de los genes de inmunoglobulinas:

- 1) El gen de la cadena pesada de Ig (IgH) en el cromosoma 14, resultando la t(14;18)(q32;q21), que aparece en el 85% de los LF.
- 2) El gen de cadena ligera kappa (IgK) en el cromosoma 2, resultando la t(2;18)(p11;q21), el cual no es frecuente, pero se considera un equivalente biológico.
- 3) El gen de cadena ligera lambda (IgL) del cromosoma 22, resultando la t(18;22)(q21;q21), que tampoco es frecuente, pero también se considera un equivalente biológico.

La consecuencia de estas traslocaciones es la presencia de células con altos niveles de proteína BCL-2, resultando una mayor transcripción y un más eficiente procesado de RNA (ácido ribonucleico).

Menos del 10% de los LF no presentan traslocaciones de BCL-2 y no expresan la proteína BCL-2²⁸. Estos tumores tienen perfiles de expresión génica que son distintos de los tumores que sí lo expresan y pueden ser una entidad clínico-patológica diferente²⁹. La negatividad de BCL-2 se observa comúnmente en los Linfomas Foliculares grado 3b, en los que el tumor se compone de láminas sólidas de centroblastos que crecen con un patrón folicular. El curso clínico de los LF grado 3b es más similar al de los LBDCG que al de los LF grados 1 y 2. La misma subdivisión molecular existe en el LBDCG, sugiriendo que los linfomas con t(14;18) pueden ser más similares a los LF grados 1 y 2, mientras que los otros 2 subtipos están más relacionados con los LBDCG de novo.

Una pequeña proporción, entre el 5-15% de los LF, presenta traslocaciones de BCL-6 (t(3;v)(q27;v)). La expresión de BCL-6, parece jugar un papel en la patogénesis de los LF grado 3b.

Ya que la sobreexpresión de BCL-2 no es suficiente para el desarrollo del LF, deben existir otras lesiones genéticas o factores del huésped, que influyan en dicho desarrollo. Estos mecanismos adicionales son desconocidos, pero algunos estudios sugieren un papel del microambiente tumoral o lesiones genéticas. Aproximadamente, el 90% de los LF presentan alteraciones genéticas además de la traslocación t(14;18). Las más frecuentes serían la pérdida de 1p, 6q, 10q y 17p y ganancia de los cromosomas 1, 6p, 7, 8, 12q, X y 18q/dup. Por ejemplo, deleciones del cromosoma 6 ocurren en un 20% de los casos y se asocian con peor pronóstico y supervivencia³⁰. Otros proto-oncogenes relacionados con la génesis de los linfomas (c-MYC, BCL-1) no se relacionan con el LF.

El número de lesiones genéticas adicionales se incrementa con el grado histológico, siendo muy frecuente en el grado 3b. Existen algunos casos de LF que se transforman en linfomas agresivos con morfología de célula grande B³¹. Este cambio histológico está asociado con mutaciones de p53³². Reordenamientos de 1q21-23 han sido identificados durante la progresión del LF.

Se ha sugerido que el LF es una enfermedad inmunológicamente funcional en la que la interacción entre las células tumorales y el microambiente determina el comportamiento clínico. Diversos estudios apuntan a la posibilidad de que la variación en el microambiente celular influye en el pronóstico general en una serie de tumores malignos, incluyendo el LF.

El papel del microambiente está apoyado en la expresión génica y los estudios de inmunofenotipo, que han correlacionado la supervivencia del paciente con los patrones de expresión de las células inmunes que acompañan al linfoma^{33, 34}.

La comunicación entre las células tumorales y el microambiente precisa citocinas, receptores de citocinas y moléculas de adhesión, el equilibrio entre todos ellos determina el crecimiento o la inhibición tumoral³⁵. Existen distintos trabajos que han intentado demostrar el importante papel del microambiente en la patogenia del Linfoma Folicular³⁶, así como la alteración de la función normal de las células T dentro del microambiente³⁷. Esto incluye la expresión de genes alterados, PMCH, ETV1 y TNFRSF9, y la alteración de la motilidad de las células T *in vitro*³⁸. Se han encontrado dos tipos de respuesta inmune: la 1 y la 2. El patrón de respuesta inmune tipo 1 está constituido por una mezcla de genes (CD 7, CD8B1, ITK) que reflejan la presencia de gran cantidad de determinadas poblaciones de linfocitos T. En cambio, el patrón de respuesta inmune tipo 2 refleja un infiltrado carente de linfocitos T y rico en macrófagos y células dendríticas. Así, la firma génica “respuesta inmune 1” se asociaba a evolución favorable con

supervivencia prolongada, mientras que la firma “respuesta inmune 2” se relacionaba con peor supervivencia. Curiosamente ambas firmas génicas reflejan un microambiente celular diferente, mientras que el patrón referido a la propia célula tumoral no parece influir en el pronóstico. Existen dos hipótesis explicativas de dichas diferencias en la supervivencia: el buen pronóstico del patrón de respuesta tipo 1 reflejaría la existencia de una respuesta inmune efectiva frente al tumor ejercida por los linfocitos T, o que el pronóstico desfavorable del tipo 2 reflejaría cierta independencia de las células tumorales de su microambiente; y por tanto, mayor facilidad para ganar nuevas alteraciones genéticas, crecer y diseminarse.

3. CLASIFICACIONES E HISTOPATOLOGÍA

3.1. CLASIFICACIONES

El subtipo histológico es la característica individual más importante para predecir el comportamiento clínico y para establecer el pronóstico de un LNH. Ello hace que su correcta tipificación y clasificación sea una necesidad básica para diseñar la orientación terapéutica.

Entre las clasificaciones usadas en la segunda mitad del siglo XX, destacan seis: la Clasificación de Rappaport, la de Lukes y Collins, la de Kiel, también conocida como clasificación de Lennert, la de Dorfman^{39,40}, la de The British National Lymphoma Investigation Classification⁴¹ y la primera clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{42,43}. En la actualidad estas clasificaciones tienen valor únicamente histórico. Entre todas, destacan dos por su mayor utilización en EEUU y en Europa respectivamente, que son las clasificaciones de Rappaport y de Kiel.

Clasificación de Rappaport⁴⁴:

Linfoma Nodular Linfocítico Pobremente Diferenciado

La clasificación de Rappaport fue formulada en 1966, aunque se actualizó posteriormente (Tabla 1)^{45,46}, y fue sin duda, la clasificación más usada hasta el desarrollo de la WF (Working Formulation), al menos en EEUU.

Tabla 1. Clasificación de Rappaport

NODULAR
Linfocítico bien diferenciado
Linfocítico pobremente diferenciado
Mixto, linfocítico e histiocítico
Histiocítico
DIFUSO
Linfocítico bien diferenciado (sin características plasmocitoides)
Linfocítico bien diferenciado (con características plasmocitoides)
Linfocítico pobremente diferenciado (sin características plasmocitoides)
Linfocítico pobremente diferenciado (con características plasmocitoides)
Linfoblástico convoluto
Linfoblástico no convoluto
Mixto, linfocítico e histiocítico
Histiocítico sin esclerosis
Histiocítico con esclerosis
Tumor de Burkitt
Indiferenciado
LINFOMA MALIGNO INCLASIFICABLE
LINFOMA COMPUESTO

Clasificación de Kiel:

Linfoma Folicular Centrocítico-Centroblástico

La clasificación de Kiel, publicada inicialmente en 1974, fue debida al trabajo de Karl Lennert y su grupo⁴⁷. Al igual que la clasificación de Rappaport se basa exclusivamente en criterios morfológicos. (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de Kiel

BAJO GRADO DE MALIGNIDAD
Linfocítico, Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)
Linfocítico, otros
Linfoplasmocitoide
Centrocítico
Centroblástico-centrocítico, folicular, sin esclerosis
Centroblástico-centrocítico, folicular, con esclerosis
Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso sin esclerosis
Centroblástico-centrocítico, folicular y difuso con esclerosis
Centroblástico-centrocítico, difuso
Linfoma de bajo grado de malignidad inclasificable
ALTO GRADO DE MALIGNIDAD
Centroblástico
Linfoblástico, tipo Burkitt
Linfoblástico de células convolutas
Linfoblástico, otros (inclasificable)
Inmunoblástico
Linfoma de alto grado de malignidad, inclasificable
LINFOMA MALIGNO, INCLASIFICABLE
LINFOMA COMPUESTO

Posteriormente, The National Cancer Institute (NCI) de los EEUU, reunió a un amplio panel de expertos en el que estuvieron representados tanto clínicos como patólogos, incluyendo representantes de las seis clasificaciones más importantes señaladas. El resumen de las conclusiones, recomendaciones y reconciliaciones fue publicado en 1982 y se conoció como Formulación de Trabajo para Uso Clínico (“Working Formulation, WF”).

Working Formulation (WF):

LF de Células Pequeñas Hendidadas, Mixto y de Células Grandes

La WF (presentada como “A Working Formulation of the Non-Hodgkin’s Lymphomas for Clinical Usage”)⁴⁸, iba encaminada a establecer un lenguaje común y un sistema de traducción entre las diferentes clasificaciones existentes hasta esa fecha. (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación Working Formulation

BAJO GRADO DE MALIGNIDAD
Linfoma maligno, linfocítico de células pequeñas <ul style="list-style-type: none"> - Consistente con LLC - Plasmocitoide
Linfoma maligno, folicular (predominantemente) de células pequeñas hendidas <ul style="list-style-type: none"> - Áreas difusas - Esclerosis
Linfoma maligno, folicular mixto, de células pequeñas hendidas y células grandes <ul style="list-style-type: none"> - Áreas difusas - Esclerosis
GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD
Linfoma maligno, folicular (predominantemente) de células grandes <ul style="list-style-type: none"> - Áreas difusas - Esclerosis

Linfoma maligno, difuso de células pequeñas hendidas
<ul style="list-style-type: none"> - Esclerosis
Linfoma maligno, difuso mixto, de células pequeñas y grandes
<ul style="list-style-type: none"> - Esclerosis - Componente de células epiteloideas
Linfoma maligno, difuso, de células grandes
<ul style="list-style-type: none"> - Células hendidas - Células no hendidas - Esclerosis
ALTO GRADO DE MALIGNIDAD
Linfoma maligno, células grandes inmunoblástico
<ul style="list-style-type: none"> - Plasmocitoide - Células claras - Polimorfo - Componente de células epiteloideas
Linfoma maligno, linfoblástico
<ul style="list-style-type: none"> - Células convolutas - Células no convolutas
Linfoma maligno, de células pequeñas no hendidas
<ul style="list-style-type: none"> - De Burkitt - Áreas foliculares
MISCELÁNEA
Linfoma compuesto
Micosis fungoide
Linfoma histiocítico
Plasmocitoma extramedular
Linfoma inclasificable
Otros

Finalmente, en 1994 se publicó una nueva clasificación internacional de consenso, The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL), resultado del trabajo de The International Lymphoma Study Group^{30, 49, 50}. (Tabla 4). Esta nueva clasificación incorporaba los conocimientos que se estaban produciendo sobre la biología de los LNH.

Tabla 4. Clasificación REAL

NEOPLASIAS DE CÉLULAS “B”

Neoplasias de los precursores de las células B

-Leucemia/Linfoma Linfoblástico B

Neoplasias de células B periféricas

-Leucemia Linfática Crónica B, Leucemia Prolinfocítica, Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas

-Linfoma Linfoplasmocitoide/Inmunocitoma

-Linfoma de Células del Manto

-Linfoma Centrofoliculares, foliculares

- Grados citológicos (provisionales)
 - Grado I (Células Pequeñas)
 - Grado II (Mixto, Células Pequeñas y Grandes)
 - Grado III (Células Grandes)
- (Provisional) Linfoma Centrofolicular, difuso, de células pequeñas

-Linfoma B de la zona marginal

- Extraganglionares: Linfoma MALT (con o sin células monocitoides)
- Ganglionar: (provisional) Linfoma Ganglionar de células B de la zona marginal

-Linfoma Esplénico de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos circulantes)

-Tricoleucemia

-Mieloma/Plasmocitoma

-Linfoma Difuso de Células Grandes

- Subtipo: Linfoma de Células B primitivo del mediastino (Tímico)

-Linfoma de Burkitt

-(Provisional) Linfoma de Células B de alto grado, tipo Burkitt

NEOPLASIAS DE CÉLULAS "T" Y DE CÉLULAS "NK"

Neoplasias de los precursores de las células T

-Leucemia/Linfoma Linfoblástico T

Neoplasias de células T periféricas y de células NK

-Leucemia Linfática Crónica T

- Leucemia Prolinfocítica T

-Leucemia de Linfocitos Grandes Granulosos

- Tipo T
- Tipo NK

-Micosis Fungoide/Síndrome de Sezary

-Linfoma de Células T periféricas (sin especificar)

- Categorías citológicas provisionales
 - Células de tamaño medio
 - Mixto, células intermedias y grandes
 - Células grandes
 - Células Linfoepitelioides
- Subtipos provisionales
 - Linfoma hepato-esplénico de células T-gamma-delta
 - Linfoma paniculítico subcutáneo de células T

-Linfoma de Células T periféricas (variantes específicas)

- Linfoma Angioinmunoblástico de Células T
- Linfoma Angiocéntrico
- Linfoma Intestinal de Células T (con o sin enteropatía)
- Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto

-Linfoma Anaplásico de Células Grandes CD30+

- Tipo T
- Tipo Nulo

-(Provisional) Linfoma Anaplásico de Células Grandes, tipo Hodgkin

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Predominio Linfocítico (Paragranuloma)

Esclerosis Nodular

Celularidad Mixta

Deplección Linfocitaria

(Provisional) Enfermedad de Hodgkin Clásica, rica en linfocitos

En el año 1994, la Organización Mundial de la Salud, con vistas a la publicación de un libro azul de la serie “WHO Classification of Tumours”, reunió a un gran comité de expertos, en su mayor parte miembros de The International Lymphoma Study Group, para la elaboración de una clasificación de los LNH que fuera avalada por la institución. Esta nueva clasificación fue muy similar a la REAL, con ligeras modificaciones^{51, 52}. Desde su publicación oficial en 2001⁵³, la clasificación de la OMS se ha convertido en el estándar universalmente aceptado para la terminología y clasificación de las neoplasias linfoides. La última versión oficial disponible era la publicada en 2008⁵⁴, (Tabla 5).

Recientemente, se ha publicado la nueva versión de la clasificación de la OMS⁵⁵. Se trata de una revisión de la anterior clasificación y se debe a un consenso entre hematopatólogos, genetistas y médicos clínicos sobre los cambios en las entidades actuales, así como la adición de un número limitado de nuevas entidades provisionales. La revisión versa sobre el diagnóstico y el manejo de las lesiones en las primeras etapas de la linfomagénesis, afina el diagnóstico para algunas entidades y detalla más sobre genética y patología molecular de numerosas neoplasias linfoides y su correlación con la clínica. Estas investigaciones conducen a estrategias terapéuticas más específicas.

Tabla 5. Clasificación de la OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS “B”

Neoplasias de los precursores de las células B

-Leucemia/Linfoma Linfoblástico B

Neoplasias de células B maduras

-Leucemia Linfática Crónica B/ Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas

-Leucemia Prolinfocítica B

-Linfoma Esplénico de la zona Marginal

-Tricoleucemia

-Leucemia/Linfoma Esplénico B, inclasificable

- Linfoma Esplénico difuso de la pulpa roja de células B pequeñas
- Variante de linfocitos vellosos circulantes

-Linfoma Linfoplasmocítico y Macroglobulinemia de Waldenström

-Enfermedades de Cadenas Pesadas

- Enfermedades de Cadenas Pesadas Alfa
 - Enfermedades de Cadenas Pesadas Gamma
 - Enfermedades de Cadenas Pesadas Mu
-

-Neoplasias de Células Plasmáticas

- Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto
- Mieloma de células Plasmáticas
- Plasmocitoma Óseo Solitario
- Plasmocitoma Extraóseo

-Linfoma Extraganglionar de células B de la zona Marginal del tejido linfoide asociado a mucosa (Linfoma MALT)

-Linfoma ganglionar de la zona Marginal

-Linfoma Folicular

-Linfoma Cutáneo Primario Centro-Folicular

-Linfoma de Células del Manto

-Linfoma Difuso de Células Grandes B

-Linfoma de Burkitt

NEOPLASIAS DE CÉLULAS “T” Y DE CÉLULAS “NK”

Neoplasias de los precursores de las células T

-Leucemia/Linfoma Linfoblástico T

Neoplasias de células T periféricas y de células NK

-Leucemia Prolinfocítica de células T

-Leucemia Linfocítica de células Grandes T Granulares

-Trastorno Linfoproliferativo Crónico de Células NK

-Leucemia Agresiva de células NK

-Enfermedad Linfoproliferativa Sistémica de Células T EBV + de la infancia

-Leucemia/Linfoma de células T del Adulto

-Linfoma Extraganglionar de células NK/T de tipo Nasal

-Linfoma de células T asociado a Enteropatía

-Linfoma Hepato-esplénico de células T

-Linfoma Paniculítico Subcutáneo de células T

-Micosis Fungoide

-Síndrome de Sezary

-Linfoma de Linfoma paniculítico subcutáneo de células T

-Trastornos Linfoproliferativos de Células T, cutáneos, CD30+

- Linfoma Cutáneo Primario Anaplásico de células Grandes
- Papulomatosis Linfomatoidea

-Linfomas Cutáneos Primarios de Células T Periféricas (formas raras)

- Linfoma Cutáneo Primario de células T gamma-delta
- Linfoma Cutáneo Primario de células T citotóxicas agresivas epidermotrópicas CD8+
- Linfoma Cutáneo Primario de células T pequeñas/intermedias CD4+

-Linfoma de Células T Periféricas (sin otra especificación)

-Linfoma Angioinmunoblástico de células T

-Linfoma Anaplásico de células Grandes ALK+

-Linfoma Anaplásico de células Grandes ALK-

LINFOMA DE HODGKIN

Linfoma de Hodgkin Nodular, de Predominio Linfocítico

Linfoma de Hodgkin Clásico

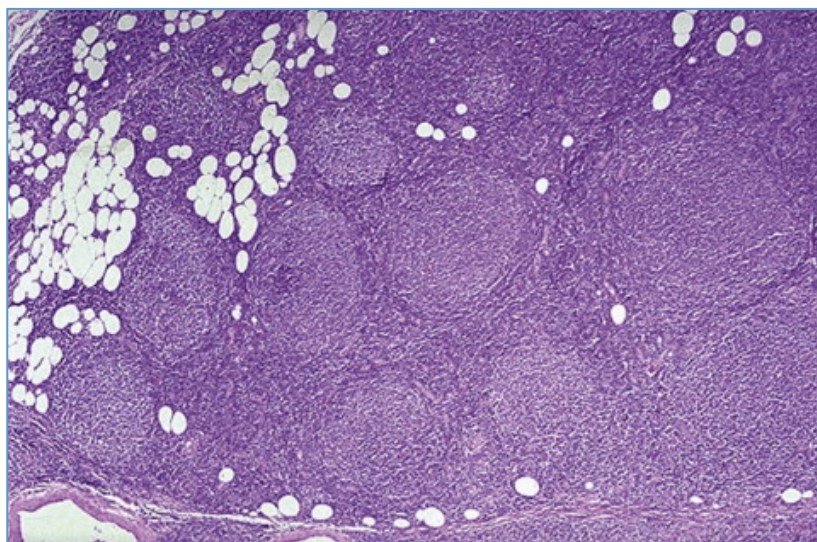
- Esclerosis Nodular
- Celularidad Mixta
- Rico en Linfocitos
- Deplección Linfocitaria

3.2. HISTOPATOLOGÍA

El patrón anatomopatológico es predominante o parcialmente folicular, pero pueden existir áreas difusas y áreas de esclerosis. Los folículos son bastante uniformes en tamaño y forma y comprimen las regiones linfoides que quedan entre ellos, que a su vez, pueden contener o no células neoplásicas.

Uno de los hallazgos morfológicos característicos del LF es el crecimiento con patrón nodular similar a los centros germinales de los folículos linfoides¹⁰. A diferencia de los nódulos linfoides normales, los del LF varían de forma y tamaño. También se ven artefactos alrededor de los folículos patológicos, presumiblemente porque estos folículos carecen de los elementos estromales normales que rodean a los folículos reactivos. Cuando es necesario, se pueden identificar los folículos tiñendo las células dendríticas foliculares (CD21, CD23) y observando su distribución.

Figura 1. Linfoma Folicular



Robbins and Cotran. Atlas of Pathology

Los folículos neoplásicos pueden estar presentes en todo el tejido tumoral o sólo en una parte, con un componente difuso que ocupe el resto del tumor. Al igual que en los centros germinales normales, las células T y las células dendríticas están presentes en los folículos malignos, sin embargo a diferencia de en los folículos normales, en los folículos malignos están ausentes los macrófagos cargados con restos de linfocitos B que han muerto por apoptosis⁵⁶. Los folículos están compuestos por células centrofoliculares, generalmente mezcla de centrocitos y centroblastos. Los centrocitos son células pequeñas hendidas con escaso citoplasma, ligeramente mayores a los linfocitos maduros y tienen núcleos irregulares, con hendiduras, la cromatina es grosera y los nucleolos pequeños y prominentes; el citoplasma se ve raras veces y las mitosis son escasas. Los centroblastos son células grandes, que pueden mostrar un núcleo vesicular, clivado-hendido o no, con diámetro 2-3 veces mayor al de un linfocito maduro. Los centroblastos tienen 2-3 nucleolos junto a la membrana nuclear, el citoplasma es escaso y basófilo, y las mitosis pueden ser más frecuentes.

La clasificación de la OMS¹⁰ establece una subdivisión de los linfomas foliculares en tres categorías, siguiendo el criterio establecido por Mann y Berard⁵⁷ y modificado por el grupo de patólogos de The NCI⁵⁸; esto es, el recuento de células grandes (centroblastos) por campo de gran aumento (40x):

- Grado 1: predominio de centrocitos, de 0 a 5 centroblastos por campo de gran aumento.
- Grado 2: predominio de centrocitos, de 6 a 15 centroblastos por campo de gran aumento.
- Grado 3⁵⁹: predominio de centroblastos, más de 15 centroblastos por campo de gran aumento.
 - Grado 3a: centroblastos abundantes con presencia de centrocitos.
 - Grado 3b: infiltrado compuesto enteramente por centroblastos e inmunoblastos, sin centrocitos.

Esta subclasificación tiene interés pronóstico, en especial la separación de los grados 1 y 2 (con escasas diferencias entre ellos y curso indolente) de los grados 3 (de curso más agresivo).

La OMS también recomienda estudiar el patrón de infiltración e indicar la proporción de áreas foliculares y difusas:

- Folicular: > 75%
- Folicular y difuso: 25-75%
- Focalmente folicular: < 25%
- Difuso: 0%

Las áreas interfoliculares de los LF, también se parecen a los ganglios linfáticos normales, en ellas se encuentran un gran número de células T normales, junto a un número variable de células neoplásicas.

La fracción de Ki-67, un marcador de proliferación, es más bajo que en los folículos reactivos. Suele ser menor del 15%, sin embargo puede llegar a ser mayor del 40% en los LF grado 3. El número de células en mitosis aumenta con el grado.

De forma excepcional la biopsia demuestra infiltración difusa por células tumorales sin un crecimiento nodular, lo que puede deberse más, a muestras pequeñas, que a áreas que han perdido este patrón de crecimiento. El diagnóstico puede hacerse demostrando un inmunofenotipo concordante (fenotipo de célula de centro germinal) y alteraciones genéticas (traslocación 14;18).

INMUNOFENOTIPO:

El inmunofenotipo se suele confirmar mediante técnicas de inmunohistoquímica, pero también puede demostrarse mediante citometría de flujo.

- Antígenos B asociados positivos: CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5
- Inmunoglobulinas de superficie: IgM, IgD e IgG
- BCL-2+; la expresión de la proteína BCL-2 es útil para distinguir los folículos neoplásicos de los reactivos, en los que está ausente, pero no es útil para diferenciar los linfomas foliculares de otros linfomas de bajo grado, en los que también puede expresarse BCL-2
- BCL-6+ nuclear
- CD10+; la expresión de CD10 los distingue de los linfomas de la zona marginal, puede estar o no presente
- CD5-, CD43-; la ausencia de CD5, Ciclina D1 y CD43 los distingue de los linfomas de células del manto
- La tinción para células dendríticas, CD21, CD23, demuestra una malla densa de estas células dando soporte a las células neoplásicas

GENÉTICA:

- La traslocación cromosómica t(14:18)(q32;q21) se produce en el 70-95% de los linfomas foliculares y en el 20-30% de los linfomas B difusos de células grandes. Esta traslocación afecta al gen BCL-2/IgH en los linfomas foliculares⁶⁰ y yuxtapone el oncogén BCL-2 junto al locus del gen de la cadena pesada de las Igs, lo que favorece la desregulación del mismo y protege a la célula de la apoptosis.

4. CLÍNICA

La manifestación clínica predominante es la presencia de adenopatías periféricas (cervicales, axilares, inguinales...), indoloras, de larga evolución (años). Con frecuencia el paciente puede referir periodos en los que las adenopatías han crecido y regresado espontáneamente. Es habitual la afectación simétrica de los grupos ganglionares. Es frecuente la afectación hiliar y mediastínica pero muy rara la presencia de grandes masas en el mediastino.

A pesar de la presencia de enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes están asintomáticos, sólo el 20% presentan síntomas B (fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso).

No existen características analíticas típicas del Linfoma Folicular, ya que menos del 25% de los pacientes presentan un aumento de LDH (lactato deshidrogenasa) o citopenias en la sangre periférica⁶¹.

A diferencia de los LBDCG, la afectación a otros órganos distintos a los órganos linfáticos o a la médula ósea es rara⁶². La afectación de la médula ósea está presente en aproximadamente el 70% de los pacientes. También es infrecuente la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC), pero lo que sí que puede aparecer es la compresión de nervios periféricos (incluyendo compresión medular) por masas adenopáticas. Otros pacientes tienen la enfermedad localizada en el intestino delgado, más frecuentemente en la segunda porción del duodeno. Suele ser un hallazgo casual en una endoscopia realizada por otra razón. Esta forma de presentación se caracteriza por diagnosticarse en un estadio más temprano (estadio IE o IIE) y tener mejor pronóstico⁶³.

Otras variantes clinicopatológicas raras además del LF primario intestinal son el LF primario cutáneo y el LF pediátrico:

-LF primario cutáneo:

Suele tratarse de una lesión solitaria o de lesiones localizadas (sólo un 15% presenta lesiones generalizadas) en cabeza y tronco (típicamente en la espalda).

-LF pediátrico:

En raras ocasiones el LF surge en niños o adolescentes. Pueden tener afectación nodal o extranodal (anillo de Waldeyer y testículos). Una proporción sustancial de estos tumores pediátricos parecen ser biológicamente diferentes del LF normal de un adulto. Se caracterizan por: grandes folículos, citología con rasgos blastoides y falta de expresión de BCL-2, aproximadamente el 30% tiene expresión de la proteína y aproximadamente el 10% tiene reordenamiento BCL-2. Suelen diagnosticarse en una etapa más temprana (generalmente estadios I/II), se localizan más frecuentemente en la cabeza y el cuello, existe un predominio de la histología grado 3 y tienen una alta tasa de curación.

Los estudios de imagen normalmente demuestran enfermedad diseminada que suele afectar a bazo (40%), hígado (50%) y/o médula ósea (60-80%)⁶⁴.

5. ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Para la correcta estadificación de los pacientes con LF se debe llevar a cabo una anamnesis y una exploración física adecuada, haciendo una valoración sistematizada del estado general del paciente, registrando su PS (Performance Status) usando la escala de The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o el Índice de Karnofsky (IK).

Los estudios analíticos recomendados incluyen:

-Recuento completo de células sanguíneas, con examen del frotis de sangre periférica.

-Bioquímica con pruebas de función renal y hepática.

-El ácido úrico, la LDH y la β 2-microglobulina que permiten medir de forma indirecta la carga tumoral y tienen significado pronóstico.

-La realización de una cuantificación de las inmunoglobulinas plasmáticas y de su patrón inmunoelectroforético, así como el estudio de subpoblaciones linfocitarias.

-La serología de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), pues según algunos estudios, algo más del 10% de los casos nuevos de LNH diagnosticados aparecen en pacientes VIH positivos⁶⁵.

-La serología de VHB (Virus de Hepatitis B) y VHC (Virus de Hepatitis C), por su alta incidencia en estos pacientes⁶⁶, y su posible relación con el desarrollo de LNH ⁶⁷. Además, la reactivación del VHB durante el tratamiento de quimioterapia puede ser, aún con tratamiento adecuado, una causa importante de mortalidad⁶⁸.

Las pruebas de imagen más utilizadas son la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la PET/TAC (Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Axial Computerizada) que sirven para el diagnóstico, la estadificación o la valoración al final del tratamiento. Para pacientes con Linfoma Folicular, una TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis es esencial para el diagnóstico.

El reciente Consensus of the International Conference Lymphoma Working Group recomienda realizar PET/TAC⁶⁹. En caso de sospecha de transformación histológica la PET puede identificar el sitio óptimo de biopsia. El uso de la PET/TAC es considerado opcional y solo utilizado en casos seleccionados para seguimiento tras el tratamiento. Aunque el papel de la PET/TAC se considera un estándar para valorar la respuesta tras el tratamiento inicial en linfomas agresivos o linfoma de Hodgkin, su papel en linfomas indolentes está menos claro.

La TAC convencional predijo los datos de SLP (Supervivencia Libre Progresión) pero no la SG (Supervivencia Global). En base a datos recientes, se puede considerar que el estado de la PET tras una primera línea de tratamiento tiene un fuerte valor predictivo de supervivencia en los LF, sin embargo hay dudas sobre si se puede considerar que la PET-TAC más que la TAC podría ser el nuevo gold estándar para valorar respuesta en la práctica diaria⁷⁰.

La clasificación de Ann-Arbor (modificada en Costwolds)^{71, 72} es ampliamente utilizada para los LNH, (Tabla 6). No obstante, no es totalmente adecuada para ello, pues fue diseñada para pacientes con LH (Linfoma de Hodgkin). Dadas las diferencias en el curso evolutivo de las dos enfermedades no se cumplen totalmente los objetivos a los que debe ajustarse una clasificación pronóstica, por lo que su uso ha sido muy cuestionado. Pero, dado que no existe otro sistema estandarizado de estadificación diseñado específicamente y aplicable a los pacientes con LNH, su utilidad en la práctica habitual es indudable.

Tabla 6. Clasificación de estadios de Ann Arbor/Costwolds**ESTADIOS**

ESTADIO I afectación de una sola región ganglionar o de una única estructura linfoide (Bazo, Timo, Anillo de Waldeyer) (I) o afectación de una única y limitada localización extralinfática (IE)

ESTADIO II afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación limitada y por contigüidad (a partir de una zona ganglionar afecta) de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (IIE)

ESTADIO III afectación de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), acompañada o no de afectación del bazo (IIIS)

ESTADIO IV afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, con o sin enfermedad ganglionar

Afectación extranodal, definida como afectación de cualquier localización extraganglionar, no producida por contigüidad, comprobada histológicamente o por métodos de imagen.

La designación E para la enfermedad extraganglionar sólo es relevante para la enfermedad extraganglionar limitada en ausencia de afectación ganglionar o en pacientes con enfermedad en estadio II y extensión directa a un sitio no ganglionar. La designación E no es relevante para los pacientes con enfermedad en estadio avanzado.

Anteriormente se añadía la letra A, para los pacientes asintomáticos y la letra B, para aquellos pacientes que presentaban fiebre ($38,3^{\circ}\text{C}$), sudoración nocturna y/o pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos. También se usaba la letra X para designar cualquier masa ganglionar igual o superior a 10 cm, medible por exploración física o por pruebas de imagen y en el mediastino, si el diámetro máximo de la masa era igual o superior a 1/3 del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6, en una radiografía de tórax. Según la Clasificación de Lugano ya no se recomienda la adición de los síntomas B o el uso de la "X" para designar masa voluminosa (bulky)⁷³.

6. PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad puede ser muy variable.

Por lo general se caracteriza por un curso clínico indolente, con largos períodos en los que las adenopatías crecen y decrecen sin necesitar tratamiento específico durante años⁷⁴, y en los que tradicionalmente se han descrito remisiones espontáneas, reportadas hasta en un 15-30% de los pacientes con Linfoma Folicular no tratados. En la mayor parte de los casos estas remisiones son parciales y de duración variable, generalmente inferior a 1-2 años. Aunque están descritas remisiones completas mantenidas⁷⁵. Esto ha hecho que en ocasiones se haya apuntado la “benignidad” de estos tumores.

Se conoce que, los pacientes seleccionados por sus características de buen pronóstico, con estadios avanzados, en los que se demora el inicio del tratamiento, tienen una supervivencia similar a la de aquellos que son tratados desde el momento del diagnóstico⁷⁶.

Otros pacientes, sin embargo, se presentan con enfermedad muy diseminada y de rápido crecimiento, precisando tratamiento a corto plazo debido a la afectación ganglionar o visceral masivas.

También puede producirse la transformación hacia formas histológicas más agresivas, generalmente LBDCG, lo que implica, en general, muy mal pronóstico. El riesgo de transformación parece ser independiente del tipo de tratamiento realizado (o ausencia del mismo)⁷⁷. En muchos casos, la fase terminal de la enfermedad se asocia con la transformación a un linfoma agresivo, con una incidencia que oscila del 16 al 60% según las series. En las series de autopsias, la mayor parte de los casos (95%) presentan alguna evidencia de transformación⁷⁸.

La mediana de la Supervivencia Global (SG) es prolongada (alrededor de 10 años) aunque la mayoría de los pacientes recaen después del tratamiento⁷⁹. La tasa de SG a cinco años está sobre el 75%⁸⁰.

FACTORES PRONÓSTICO

Se llama factor pronóstico a cualquier variable que se sabe que permite inferir sobre la posible evolución de un determinado proceso patológico. El factor pronóstico individual más importante para los LNH es el tipo histológico. Los factores pronóstico se clasifican en tres grandes grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Factores pronósticos de los LNH

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR
-Características biológicas
Histología
Inmunofenotipo
Alteraciones moleculares
Alteraciones citogenéticas
Actividad proliferativa
Progresión histológica
Progresión tumoral
-Carga tumoral
Extensión de la enfermedad
*Estadio
*Número de localizaciones:
a) Ganglionares
b) Extraganglionares
*Masa voluminosa ("bulky")
*Localizaciones especiales
a) Médula ósea
b) SNC
LDH
β 2-microglobulina
Ácido Úrico
CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE
-Independientes del tumor
Edad
Comorbilidades
-Relación tumor-paciente
Síntomas B
Estado funcional (ECOG)
Albúmina
Hemoglobina
CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO
-Tipo y combinación de fármacos
-Dosis de fármacos e intensidad de dosis
-Relación eficacia/toxicidad
-Experiencia del centro

Los factores pronóstico más destacados son: edad, síntomas B, estadio y carga tumoral, infiltración de la médula ósea, infiltración de órganos específicos, niveles de LDH y β 2-microglobulina^{81,82}. Otros factores más específicos de los linfomas foliculares, aunque de significado menos claro, son: la proporción de células grandes presentes (a mayor número, mayor agresividad clínica, pero mayor probabilidad de respuestas prolongadas)⁸³; el grado de nodularidad del patrón histológico, es decir, la existencia de áreas difusas junto con áreas nodulares, para algunos de peor pronóstico⁸⁴, aunque no para otros⁸⁵; la ausencia de fibrosis interfolicular, que se asocia con peor evolución; el grado de proliferación celular⁸⁶; y algunas alteraciones citogenéticas⁸⁷.

ÍNDICES PRONÓSTICO

Los índices pronóstico son sistemas de clasificación que utilizan combinaciones de factores pronóstico para obtener unas puntuaciones que sirven para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.

Cuando el IPI (International Prognostic Index) fue propuesto para los linfomas agresivos en 1993⁸⁸, se aplicaba a los pacientes con LF, sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (20%) se clasificaban en el grupo de riesgo alto/intermedio. Por lo tanto, el IPI no era totalmente adecuado para predecir el pronóstico de los pacientes con Linfoma Folicular que podían considerarse candidatos para terapia intensiva o experimental.

En el año 2004, se propuso el FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) como mejor índice pronóstico para los LF.

El FLIPI⁸⁹ coincide con el IPI en la consideración del estadio, la edad y el nivel de LDH, añade el nivel de hemoglobina y el número de áreas ganglionares, eliminando el estado general y las áreas extraganglionares.

El FLIPI ha establecido cinco factores de riesgo: más de 4 áreas ganglionares afectadas, niveles de LDH elevados, edad > 60 años, estadios III-IV y niveles de hemoglobina < 12g/dl, (Tabla 8). El FLIPI se desarrolló a partir de un estudio internacional sobre los datos de supervivencia de 4.167 pacientes diagnosticados de LF, entre los años 1985 y 1992.

Tabla 8. Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares (FLIPI)

VARIABLES	
Edad	< 60 años vs ≥ 60 años
Estadio Ann-Arbor	I-II vs III-IV
Número de áreas ganglionares afectadas	≤ 4 vs > 4
Hemoglobina	≥ 12d/dl vs < 12g/dl
LDH	normal vs elevada
Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 3 grupos de riesgo:	
Bajo riesgo	puntuación 0-1
Riesgo intermedio	puntuación 2
Alto riesgo	puntuación ≥ 3

Según el FLIPI los pacientes se estratifican en tres categorías de riesgo diferente: bajo riesgo (0-1), riesgo intermedio (2) y alto riesgo (3-5) con tasas de supervivencia diferentes, (Tabla 9).

Tabla 9. Riesgo relativo de muerte según el FLIPI

FLIPI score	Nº Factores de riesgo	Pacientes (%)	Supervivencia a 5 años (%)	Supervivencia a 10 años (%)	RR	IC 95%
Bajo	0-1	36	90,6 (1,2)	70,7 (2,7)	1,0	-
Intermedio	2	37	77,6 (1,6)	50,9 (2,7)	2,3	1,9-2,8
Alto	3-5	27	52,5 (2,3)	35,5 (2,8)	4,3	3,5-5,3

Este índice ha sido validado posteriormente en otras series distintas⁹⁰.

En el año 2009, se propuso una nueva variante de este índice pronóstico, denominada FLIPI 2. Este índice se ajusta mejor a la realidad actual del problema, pues ha sido desarrollado con pacientes tratados con inmunoterapia y los discrimina en diferentes grupos de acuerdo con el intervalo libre de progresión de la enfermedad, que es una variable más apropiada para los linfomas foliculares. Utiliza un sistema de puntuación similar al FLIPI. En él, siguen apareciendo la edad y el nivel de hemoglobina, y se añaden la afectación o no de médula ósea, el diámetro mayor del área afecta de mayor tamaño y el nivel de β 2-microglobulina, en sustitución del número de áreas ganglionares afectas, el nivel de LDH y el estadio⁹¹, (Tabla 10). En el año 2003, The International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project puso en marcha el estudio F2, que tenía como objetivo verificar si una recogida prospectiva de datos permitiría el desarrollo de un índice pronóstico más preciso. El estudio F2 fue concebido para recopilar un conjunto exhaustivo de datos clínicos, de laboratorio, de anatomía patológica e información terapéutica de un gran número de pacientes en un corto periodo de tiempo. Se recogieron los datos de 1.093 casos nuevos de LF registrados entre los años 2003 y 2005 en 69 instituciones Europeas y Americanas.

Tabla 10. FLIPI 2

VARIABLES	
Edad	≤ 60 años vs > 60 años
Hemoglobina	≥ 12g/dl vs < 12g/dl
Afectación de médula ósea	no vs sí
β2-microglobulina	normal vs elevada
Diámetro mayor del área ganglionar de mayor tamaño	≤ 6 cm vs > 6 cm
Asignando una puntuación 0-1 a cada variable de las descritas, se definen 3 grupos de riesgo:	
Bajo riesgo	puntuación 0
Riesgo intermedio	puntuación 1-2
Alto riesgo	puntuación 3-5

Según el FLIPI 2 los pacientes se estratifican en tres categorías de riesgo diferente: bajo riesgo (0), riesgo intermedio (1-2) y alto riesgo (3-5) con tasas de supervivencia libre de progresión diferentes, (Tabla 11).

Tabla 11. Riesgo relativo de progresión según el grupo de riesgo con arreglo al FLIPI 2

Grupo de riesgo	Nº Factores de riesgo	Pacientes (%)	SLP a 3 años (%)	SLP a 5 años (%)	RR	IC 95%
Bajo	0	20	90,9%	79,5%	1	-
Intermedio	1-2	53	69,3%	51,2%	3,19	2-5,15
Alto	3-5	27	51,3%	18,8%	5,76	3,53-9,40

En el contexto de la práctica actual con el uso rutinario de Rituximab en el tratamiento de los LF, estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto según el FLIPI, predice resultados diferentes en términos de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión. El FLIPI sigue siendo un índice pronóstico importante en la era Rituximab y debe ser utilizado en la práctica clínica para apoyar las discusiones sobre pronóstico^{92, 93}.

Otro modelo de estratificación de riesgo son los criterios del GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)⁹⁴, (Tabla 12).

Tabla 12. Criterios pronósticos del GELF

Cualquier masa nodal o extranodal (excepto el bazo) con un diámetro superior a 7 cm

Afectación de más de 3 áreas ganglionares cada una con un diámetro igual o superior a 3cm

Síntomas B

Esplenomegalia (sintomática o mayor de 16 cm por TAC)

Síntomas compresivos locales o compromiso en la función de algún órgano por progresión de la enfermedad o enfermedad bulky.

Derrame pleural o ascitis

Fase leucémica (con más de $5 \times 10^9/L$ células circulantes malignas)

Compromiso de la médula ósea: citopenias (hemoglobina $<10g/dl$, neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<100 \times 10^9/L$)

ECOG PS ≥ 2

LDH elevada o $\beta 2$ -microglobulina elevada

Además del FLIPI, el otro mejor marcador pronóstico es el grado tumoral⁹⁵. Ya hemos comentado que los LF se clasifican según el grado tumoral en LF grado 1, grado 2, grado 3a y grado 3b. Este grado parece tener un valor pronóstico. Las pequeñas diferencias en el comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento no han apoyado un enfoque diferente en el tratamiento de los LF grado 1 frente a los LF grado 2. Por lo tanto, aunque el sistema de clasificación se mantiene, para la toma de decisiones clínicas, los LF grado 1 y 2 se deben abordar de la misma manera. Aunque controvertido, tanto las diferencias en la genética molecular así como el comportamiento clínico sugieren que el LF grado 3a puede ser una enfermedad indolente y el LF grado 3b una entidad más agresiva^{96,97}. Así los tumores con grado 3b tienen un comportamiento similar a los linfomas B difusos de células grandes⁹⁸, con la diferencia de que la tasa de recaída del LF grado 3b es mayor después de la quimioterapia de combinación, pero la supervivencia es más larga.

En contraste con los LF de grado más bajo, esta variante histológica (LF grado 3b) tiene una menor tendencia a involucrar a la médula ósea o a la sangre periférica y a menudo se presenta con masas linfoides más grandes. Aunque la arquitectura folicular se conserva, la presentación clínica, el comportamiento, y el resultado del tratamiento se aproxima al del linfoma B difuso de células grandes^{99, 100, 101}.

Parece que la cantidad y calidad de la respuesta celular a las células tumorales del LF influyen en la historia natural de la enfermedad. Múltiples estudios indican que una respuesta inmune rica en células T predice un mejor pronóstico¹⁰², mientras que una respuesta dominada por macrófagos se asocia con un peor pronóstico¹⁰³. Estos estudios que han observado un impacto en el pronóstico del microambiente tumoral necesitarán estudios adicionales con mayor tamaño muestral y prospectivos con poblaciones de pacientes tratados de manera uniforme.

7. TRATAMIENTO

Inicialmente los linfomas foliculares son neoplasias muy sensibles y que responden a una amplia variedad de tratamientos oncológicos.

Para diseñar el plan terapéutico se han de tener en cuenta los factores pronóstico de la enfermedad y su historia natural.

7.1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento depende en gran medida de los factores pronóstico de cada paciente concreto.

7.2. CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En 1999 se consiguió un acuerdo de consenso para los criterios de definición de la respuesta en los LNH¹⁰⁴, que se revisó en 2007¹⁰⁵.

Se considera respuesta completa (RC): la desaparición completa de todos los hallazgos clínicos o radiológicos de la enfermedad; la disminución del tamaño de los ganglios (si miden más de 1,5 cm deben reducirse a 1,5 cm o menos, si miden 1,1 cm o más y 1,5 cm o menos deben reducirse a 1 cm o menos, o una reducción mayor del 75% del producto de los diámetros mayores); la desaparición de todos los síntomas relacionados con la enfermedad que existían previamente al tratamiento; la normalización de las alteraciones bioquímicas atribuibles al LNH; la demostración de la normalidad de hígado, bazo y riñones; médula ósea negativa para infiltración por LNH y PET negativa si se realizó inicialmente.

Se considera respuesta parcial (RP): la disminución $\geq 50\%$ de la suma del producto de los diámetros de los 6 ganglios o masas mayores al diagnóstico, siempre que no haya un aumento del tamaño de ningún ganglio o del hígado o del bazo; la disminución $\geq 50\%$ de la suma del producto de los diámetros de los nódulos hepáticos o esplénicos, siempre que no haya aparición de lesiones nuevas, cuando existe persistencia de captación positiva en PET, en alguna de las lesiones inicialmente captantes.

Se considera enfermedad estable (EE) cuando existe una respuesta menor a una RP, pero sin progresión de la enfermedad.

Se habla de recaída de la enfermedad cuando los pacientes en RC o RP presentan: aparición de lesiones nuevas, incremento $\geq 50\%$ del tamaño de cualquier lugar previamente afecto, incremento $\geq 50\%$ del producto de los diámetros de cualquier ganglio identificado previamente y de tamaño > 1 cm en su diámetro menor, o en la suma del producto de los diámetros si son varios ganglios.

Estamos ante una progresión de la enfermedad cuando pacientes sin respuesta o en RP presentan: un incremento $\geq 50\%$ del producto de la suma de los diámetros o aparición de lesiones nuevas.

Se ha demostrado que en aquellos pacientes en los que se alcanza un respuesta completa (RC), en comparación con aquellos pacientes que sólo alcanzan una respuesta parcial (RP), se obtiene mayor supervivencia libre de progresión y mayor supervivencia global^{83, 106}.

7.3. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS FOLICULARES SEGÚN ESTADIOS

El primer aspecto a tener en cuenta a la hora de tratar a un paciente con LF es el grado histológico (grado 1, 2, 3a o 3b). Los pacientes con LF de grado 3b deben tratarse como los linfomas B difusos de células grandes.

Por otro lado el tratamiento inicial de los pacientes con LF está condicionado por la extensión de la enfermedad. La mayoría de estos pacientes se diagnostican en estadios avanzados.

Aunque con las terapias actuales la SG puede ser muy prolongada, estos casos se consideran incurables porque pese al tratamiento recibido el riesgo de recaída es muy elevado.

Por tanto se puede dividir el tratamiento de los LF según estemos hablando de estadio inicial o avanzado.

7.3.1. Tratamiento de los LF en estadios iniciales

El diagnóstico de Linfoma Folicular en estadios I y II y sin grandes masas u otros factores de riesgo es infrecuente, representando únicamente el 10-20% de los pacientes¹⁰⁷. Debido a esto, no existen estudios aleatorizados que indiquen la mejor opción de tratamiento y la mayoría de los datos provienen de estudios observacionales, de las bases de datos de una sola institución.

En algunos casos, en esta situación, se han documentado remisiones espontáneas parciales, hasta en el 20% de los pacientes⁷⁵.

Las opciones de tratamiento son:

- a) Observación
- b) Quimioinmunoterapia
- c) Radioterapia

a) OBSERVACIÓN

Una de las opciones terapéuticas, en pacientes asintomáticos, es la observación¹⁰⁸ sin administrar ningún tratamiento, ya que no compromete la supervivencia a largo plazo.

La observación, con tratamiento en el momento de la progresión (“Watch and Wait”), es una opción aceptable para pacientes con LF en estadios localizados. Particularmente es una buena opción en aquellos pacientes en los que sea esperable una morbilidad significativa en relación a la localización del tumor.

Los estudios más importantes que han evaluado esta opción son retrospectivos:

-En uno de ellos, 43 pacientes con LF estadio I o II, en observación durante al menos 3 meses, tuvieron una mediana de SG de 19,1 años y una tasa de supervivencia estimada a 5, 10 y 20 años del 97, 85 y 22%, respectivamente. Después de una mediana de seguimiento de 7,2 años, 27 pacientes (63%) no habían requerido iniciar ningún tratamiento, siendo la mediana de tiempo al inicio de tratamiento para los otros 16 pacientes de 22 meses¹⁰⁸.

-En otro estudio¹⁰⁹ de 43 pacientes con LF estadio I sin tumor residual después de la cirugía inicial de diagnóstico, 26 pacientes fueron observados inicialmente y 17 recibieron irradiación sobre el campo afecto con o sin quimioterapia. Después de una mediana de seguimiento de 6,3 años, 13 de los 26 pacientes en observación, no habían recaído. 6 habían tenido una recaída local, a unos 4,2 años de media, del diagnóstico, de los cuales, todos, alcanzaron una RC con la RT. Los otros 7 pacientes tuvieron una recaída a distancia después de un año del diagnóstico. De los 17 pacientes tratados inicialmente, ninguno tuvo una recaída local, pero 7 de ellos tuvieron una recaída a distancia.

Por lo tanto en los estadios iniciales la observación sin tratamiento es una de las opciones terapéuticas, sobretodo para los pacientes con una esperanza de vida de 15 años o menos, puesto que otros tratamientos más agresivos podrían tener efectos perjudiciales sobre la calidad de vida.

b) QUIMIOTERAPIA, INMUNOTERAPIA

En estos estadios no está definitivamente aclarado el papel de la quimioterapia, ya que los datos disponibles son aislados y escasos. Existen trabajos antiguos y series limitadas de pacientes donde los resultados con el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia parece ser superior a la irradiación aislada.

La mayor experiencia publicada corresponde a la de The MD Anderson Cancer Center, con 91 pacientes tratados con radioterapia de campo afecto y quimioterapia (COP/CHOP-Bleomicina), con la que se consigue una supervivencia libre de recaída del 82% a 5 años y del 73% a 10 años¹¹⁰.

Existen 3 estudios aleatorizados europeos en los que se comparó QT (CVP o Clorambucilo) versus QT + RT, demostrando mayor supervivencia libre de recaída para el brazo de tratamiento combinado, pero sin grandes diferencias en la supervivencia global^{111, 112, 113}.

El tratamiento secuencial de radioterapia y quimioterapia ha sido estudiado en un estudio prospectivo de 44 pacientes con estadios I-II y bajo grado. La adición de Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona y Bleomicina (COP-Bleomicina) o CHOP-Bleomicina a la radioterapia conseguía supervivencias globales a 5 años del 89%. Se observó que el tratamiento combinado reducía la supervivencia libre de recaída pero no afectaba a la supervivencia global ¹¹⁴.

En un estudio prospectivo observacional, The National LymphoCare Study¹¹⁵, 44% de los pacientes con estadio I fueron rigurosamente estadificados con biopsia de médula ósea y estudios de imagen (TAC y/o PET-TAC). Los pacientes con una rigurosa estadificación tenían una SLP superior comparados con los que no tenían esta estadificación. Lo que significa que sólo los estadios I que eran diagnosticados con una biopsia de médula ósea y estudios de imagen eran realmente estadios I. En los estadios I rigurosamente estadificados, las diferentes modalidades terapéuticas que incluían radioterapia, Rituximab-quimioterapia, Rituximab en monoterapia y terapias combinadas tenían excelentes resultados con una SLP similar.

Por tanto, y en ausencia de grandes estudios confirmatorios, no pueden hacerse recomendaciones definitivas sobre el uso de la QT en los estadios precoces de los linfomas foliculares, debiendo acudir a la experiencia del centro e individualizando con cada paciente concreto.

Respecto a la combinación de Rituximab y RT, recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico observacional, llevado a cabo por 5 instituciones italianas, entre los años 1985 y 2011, que sugiere un potencial beneficio de añadir Rituximab a la RT en los pacientes diagnosticados de LF estadios I-II¹¹⁶. La SLP a 10 años fue superior en el grupo de Rituximab-RT (64,6%) comparado con el grupo del RT sola (50,7%), mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG a 10 años. La combinación fue bien tolerada y no se recogieron toxicidades a largo plazo. Estos resultados requieren ser confirmados en estudios prospectivos.

c) RADIOTERAPIA

Diversos estudios observacionales han demostrado que los pacientes con estadios localizados tratados con RT tienen unas tasas de supervivencia global a 10 años del 60-80%, con tasas de supervivencia libre de recaída a 10 años del 45-60% y una mediana de supervivencia de aproximadamente 15-20 años.

Las series publicadas son heterogéneas y muchas de ellas incluyen pocos pacientes, son de destacar las de The Princess Margaret Hospital^{117, 118, 119}, la de The Stanford University¹²⁰, la de The British National Lymphoma Investigation¹²¹, la de The Royal Marsden¹²² y la de The MD Anderson Cancer Center^{123, 124}. Con este tratamiento la mayoría de los enfermos alcanza una respuesta completa (RC), con supervivencias globales a los 5 y 10 años del 65-84% y del 66-68%, respectivamente, y con posibilidades de curación definitiva del 40-50% a largo plazo.

Un análisis de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) identificó 6.568 pacientes diagnosticados de LF, entre los años 1973 y 2004, con estadios I y II. 34% de ellos fueron tratados con RT¹²⁵. Cuando se

compararon con aquellos que no recibieron RT, los pacientes que recibieron RT de inicio tuvieron tasas superiores de supervivencia enfermedad-específica a 5 años (90 vs 81%), a 10 (79 vs 66%), a 15 (68 vs 57%) y a 20 años (63 vs 51%). Las tasas de SG también fueron superiores para aquellos que recibieron RT.

Recientemente, ha sido publicado un análisis de la base de datos SEER sobre pacientes de 18 años o más, con Linfoma Folicular estadio I, diagnosticados entre los años 1992 y 2007¹²⁶. La población fue dividida en varios subgrupos según la edad, sexo, raza y estado civil. De un total de 7.315 pacientes (mediana de edad, 64 años), 2.671 (36,5%) recibieron RT. La supervivencia fue significativamente mejor para aquellos que recibieron RT.

La dosis recomendada es de 24 Gy, sin encontrarse beneficio con dosis superiores¹²⁷. Esto fue estudiado en un estudio fase III que incluyó 261 pacientes con LNH indolente (60% fueron LF) que se randomizaron a RT a bajas dosis (24 Gy en 12 fracciones) o a RT a altas dosis (de 40 a 45 Gy en 20-23 fracciones). La tasa de respuestas globales fue del 93%. Después de una mediana de seguimiento de 5,6 años, los pacientes tratados con dosis bajas de radioterapia tuvieron las mismas tasas de progresión en el campo irradiado, SLP y SG.

La tendencia es la de irradiar campos regionales con sobreimpresión de las zonas afectas^{128, 129}.

B. A. Campbell y colaboradores, en un estudio de pacientes con estadio inicial (LF de grado 1 a grado 3a) compararon la administración de radioterapia sobre el campo afecto y la radioterapia reducida (solo RT ganglionar). La SLP y la SG a 10 años fueron de 49% y 66%. La reducción en el campo de radioterapia no impactó en la SLP ni en la SG¹³⁰.

En el año 2015 se ha publicado un análisis retrospectivo de 404 pacientes diagnosticados de LF estadios I-II, tratados en una institución de referencia, entre los años 1980 y 2005, con una mediana de seguimiento de 15 años¹³¹. En este estudio se comparaba la radioterapia con otras estrategias de tratamiento. La SG a 10 y a 15 años fue del 63% y del 50%, respectivamente y la SLP a 10 y a 15 años fue del 48% y del 42%, respectivamente. Los pacientes tratados con RT obtuvieron una tasa de RC del 97% y la tasa de SG y de SLP fue del 57% y del 46%, respectivamente.

Por lo tanto, por el momento, podemos concluir que la radioterapia continúa siendo la mejor opción de tratamiento en los estadios I-II, siendo en los pacientes con estadios I curativa aproximadamente en la mitad de ellos.

7.3.2. Tratamiento de los LF en estadios avanzados

La enfermedad en estadio avanzado incluye los LF estadio II con masa bulky u otros factores de riesgo; estadio III, con enfermedad ganglionar a ambos lados del diafragma; o LF estadio IV, con afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin enfermedad ganglionar.

El diagnóstico de los linfomas foliculares en estadios avanzados es, con mucho, la situación más frecuente en la práctica clínica. El 75-85% de los pacientes se diagnostican en estadio avanzado, aproximadamente el 15% son estadios III y el 65% son estadios IV.

Tradicionalmente los pacientes diagnosticados de LF en estadio avanzado se han considerado incurables con los tratamientos convencionales.

Las supervivencias antes de la aparición del Rituximab eran del 50-90% a 5 años. Las remisiones eran frecuentes (regresiones espontáneas hasta en el 25% de los pacientes), pero también las recaídas.

En general los pacientes presentan factores pronóstico diversos, con una historia natural diferente, lo que hace que en algunos casos la enfermedad tenga baja agresividad permaneciendo indolente durante años y en otros casos sea mucho más agresiva. Por este motivo, una de las primeras cuestiones a plantear es la indicación o no de iniciar un tratamiento activo en el momento del diagnóstico y la otra, la elección de la mejor opción terapéutica.

MANEJO DE LF ESTADIO AVANZADO ASINTOMÁTICO

- Observación (“Watch and Wait”, “Watchful Waiting”, “Esperar y Ver”)

Los pacientes asintomáticos pueden permanecer en observación, sin tratamiento activo, hasta que desarrollen síntomas¹³². Esto se basa en dos grandes estudios prospectivos y aleatorizados, el de The Stanford University¹³³ y el de The NCI¹³⁴. En ambos estudios los pacientes se seleccionaron en función de sus factores pronóstico favorables. Se comparó la opción de la observación frente al tratamiento activo una vez establecido el diagnóstico. En el grupo de pacientes con enfermedad indolente, el tratamiento activo produjo un mayor número de respuestas y un aumento en la supervivencia libre de progresión, pero la supervivencia global fue similar en ambos grupos.

Años después, el grupo francés GELF (Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires)⁹⁴ y el Británico BNLI (British National Lymphoma Investigation)¹³⁵ comunicaron resultados muy similares en sendos ensayos aleatorizados.

El mayor estudio prospectivo fue el del grupo Británico BNLI¹³⁵. Incluyó 309 pacientes diagnosticados de LNH indolente (66% eran LF), en estadio avanzado (III o IV) y asintomáticos, reclutados de 44 centros de Reino Unido, entre Febrero de 1981 y Julio de 1990. Se randomizaron 158 pacientes a recibir tratamiento sistémico, con Clorambucil y 151 a observación. En ambos grupos se permitió el tratamiento con RT local para el control de síntomas. La mediana de seguimiento fue de 16 años. Los pacientes en observación tuvieron una SG similar (aproximadamente 6 años) y una supervivencia causa-específica similar (aproximadamente 9 años). 19 pacientes en el grupo de observación, tras 10 años de seguimiento, seguían vivos y sin haber recibido QT. 7 pacientes tuvieron remisiones clínicas espontáneas.

Otra cuestión es si el Rituximab podría cambiar esta actitud en los pacientes asintomáticos. En el año 2012, P. Solal-Céligny y colaboradores publicaron un análisis de los datos del estudio F2 de registro de The International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project ¹³⁶, donde se analizaron de forma retrospectiva 107 pacientes con LF de bajo grado, que se manejaron con observación. Entre Enero de 2003 y Mayo de 2005 se incluyeron 1.093 pacientes en el estudio F2. El 84% de estos pacientes tenían un estadio III o IV. Se compararon los datos de esta cohorte con la de pacientes del mismo estudio pero inicialmente tratados con regímenes que contuviesen Rituximab, 242 pacientes, para llegar a saber si una actitud expectante inicial podía influir sobre la eficacia de los siguientes tratamientos. La supervivencia a 5 años fue similar en ambos grupos, 87% en el grupo de pacientes en observación vs 88% en el grupo de pacientes tratados inicialmente, concluyendo que en la era del Rituximab la estrategia de “esperar y ver” sigue siendo válida para los pacientes con factores pronóstico favorables y tumores de bajo grado.

Por tanto, en aquellos enfermos de edad avanzada, o en aquellos con enfermedades concomitantes y con enfermedad aparentemente poco agresiva, es

decir, en ausencia de factores de riesgo, puede ser una opción razonable el demorar el inicio del tratamiento activo hasta que éste sea obligado por las circunstancias de la enfermedad.

En el resto de pacientes y especialmente en los más jóvenes, el tratamiento activo debe ser valorado desde el momento del diagnóstico.

El grupo francés GELF publicó unas recomendaciones o criterios para el inicio del tratamiento^{94,137} en los linfomas foliculares avanzados que puede servir de guía en estos casos.

- Rituximab en monoterapia

El Rituximab en monoterapia es otra opción de tratamiento para pacientes asintomáticos, con LF de bajo grado.

En un ensayo fase II de un único brazo de Rituximab en monoterapia (375 mg/m², semanalmente, 4 dosis) para pacientes con LF de bajo grado, se objetivó una tasa de respuestas del 73% con una tasa de RC del 27% al mes de tratamiento¹³⁸. Después de un seguimiento de 83,9 meses (7 años), la mejor tasa de respuestas fue del 80% y la tasa de RC del 52%. La mediana de SLP fue de 23,5 meses y la tasa de SG fue del 91,7%. Para aquellos pacientes que obtuvieron una RC, la mediana de SLP fue de 51 meses¹³⁹.

En otro estudio fase II de The North Central Cancer Treatment Group¹⁴⁰, 37 pacientes diagnosticados de LF grado 1, estadio III/IV, con una mediana de edad de 59 años fueron tratados con Rituximab 375mg/m² IV, semanalmente, 4 dosis y posterior seguimiento. La tasa de respuestas globales fue del 72%, con 36% de RC.

La mediana de tiempo a la progresión (TTP) fue de 2,2 años. Por tanto, la administración de Rituximab en aquellos pacientes diagnosticados de LF avanzado (estadio III/IV), grado 1, es eficaz y presenta mínima toxicidad, siendo una alternativa aceptable a la observación en estos pacientes.

En Reino Unido se llevó a cabo un ensayo clínico randomizado fase III, para evaluar el impacto pronóstico del Rituximab en monoterapia en aquellos pacientes con LF de bajo grado (grados 1, 2 y 3a), en estadio avanzado, asintomáticos y sin masa bulky. En este ensayo clínico los pacientes fueron randomizados a “watchful waiting”; Rituximab en monoterapia, 375mg/m², semanalmente, 4 dosis (inducción con Rituximab) y Rituximab durante 4 semanas (inducción con Rituximab) seguido de Rituximab de mantenimiento cada 2 meses durante 2 años. Los objetivos primarios fueron, el tiempo al inicio del nuevo tratamiento y la calidad de vida a los 6 meses después de haber completado la inducción con Rituximab. El estudio principal ya se completó y ahora se está llevando a cabo el seguimiento a largo plazo. Los resultados preliminares de este estudio fueron publicados en un abstract¹⁴¹. El tiempo al inicio del nuevo tratamiento no fue alcanzado tras 4 años de seguimiento en los brazos de Rituximab, mientras que la mediana de tiempo de inicio de nuevo tratamiento fue de 33 meses en el brazo de “watchful waiting”. La determinación del impacto del Rituximab en monoterapia en supervivencia y calidad de vida debe esperar a un mayor seguimiento. El estudio ha sido publicado en el año 2014¹⁴². Se reclutaron 379 pacientes de 118 centros de Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, Turquía y Polonia. Hubo una diferencia significativa en el tiempo de inicio del nuevo tratamiento, con 46% de pacientes en el grupo de “watchful waiting” que no necesitaron tratamiento en 3 años comparado con el 88% de pacientes en el grupo de Rituximab de mantenimiento. 78% de los pacientes en el grupo de inducción de Rituximab no necesitaron tratamiento en 3 años, significativamente más que en el grupo de “watchful waiting” pero sin diferencias significativas comparado con el grupo de Rituximab de mantenimiento. Hubo 18 eventos adversos serios en los grupos de Rituximab (4 en el grupo de inducción con Rituximab y 14 en el grupo de

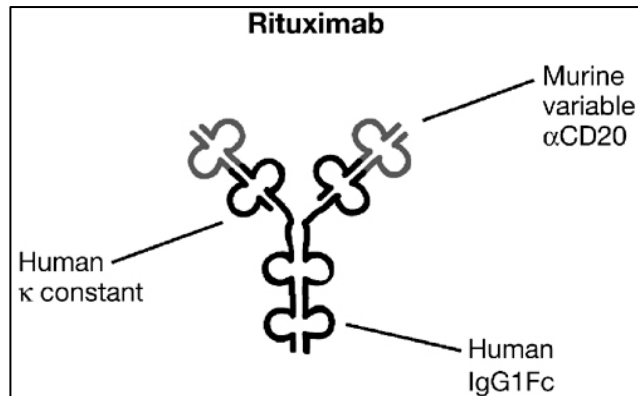
mantenimiento), 12 de ellos fueron grado 3-4 (5 infecciones, 3 reacciones alérgicas, 4 casos de neutropenias), todos ellos completamente resueltos. Por tanto a partir de estos datos, es razonable concluir que: dado que ninguna de las opciones muestra diferencias en SG, la opción de “watchful waiting” sigue siendo una opción razonable para pacientes con LF en estadio avanzado, de bajo grado y asintomáticos. El Rituximab en monoterapia como tratamiento inicial muestra algunos beneficios como son la mejoría en la SLP y el mayor tiempo a la primera quimioterapia. Un subgrupo de pacientes (aproximadamente un 15%) con dificultad para adaptarse al diagnóstico pueden notar una mejoría en su calidad de vida si inician tratamiento con Rituximab.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA LINFOMAS FOLICULARES SINTOMÁTICOS ESTADIO AVANZADO

- Quimioinmunoterapia

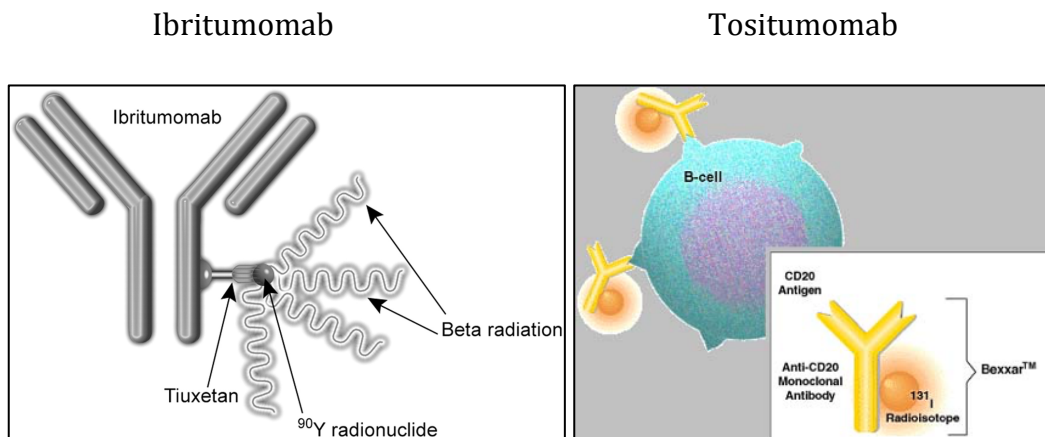
En cuanto a la inmunoterapia, ésta se ha vuelto una pieza fundamental para los pacientes con LF. Su incorporación a los tratamientos convencionales de quimioterapia ha aumentado las tasas de respuestas, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. El anticuerpo anti-CD20, Rituximab, ha sido el primer anticuerpo monoclonal utilizado con éxito en LF (Figura 2), posteriormente se han desarrollado radioinmunocojugados (Ibritumomab y Tositumomab) (Figura 3).

Figura 2. Rituximab



Smith MR. Oncogene 2003;22:7359-68

Figura 3. Radioinmunoconjugados



Fink-Bennett DM, Thomas K. J Nucl Med Technol 2003;31:61-8. drugdiscoveryonline.com

El Rituximab se suele combinar con distintos regímenes de quimioterapia:

- CVP-R (Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona con Rituximab)
- CHOP-R (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona con Rituximab)
- B-R (Bendamustina con Rituximab)¹⁴³: en estudios recientes, Bendamustina (90 mg/m² días 1 y 2) con Rituximab (375 mg/m²) cada 28 días comparado con R-CHOP en pacientes con Linfoma Folicular y de células del manto, ha

mostrado mejores datos en cuanto a supervivencia libre de progresión, con menos toxicidad.

- F-R (Fludarabina y Rituximab): frecuentes toxicidades hematológicas e infecciones oportunistas.
- FMD-R (Fludarabina, Mitoxantrona y Dexametasona con Rituximab): toxicidades hematológicas e infecciones (deben recibir profilácticamente Trimetoprim-Sulfametoxazol para prevenir la infección por *Pneumocystis jirovecii*)

Desde los primeros trabajos en los que se ensayó la pauta conjunta de quimioterapia más Rituximab, se demostró que la asociación era factible, que no aumentaba la toxicidad y que los resultados de eficacia parecían superar a los conseguidos con la quimioterapia convencional.

Destacado es el ensayo fase II de The Roswell Park Cancer Institute que asociaba Rituximab a la quimioterapia convencional tipo CHOP, con resultados espectaculares, con más del 90% de respuestas globales y 55% de RC¹⁴⁴.

La seguridad y eficacia de Rituximab combinado con CHOP como primera línea fue establecida en un estudio alemán, llevado a cabo por The German Low Grade Lymphoma Study Group. Se trató de un estudio prospectivo fase III que analizó 428 pacientes no tratados previamente con un LF avanzado. R-CHOP se asoció con un 60% de reducción en el riesgo de fallo de tratamiento, altas tasas de respuestas (96%), aumento en el tiempo de remisión, duración de la respuesta, tiempo al siguiente tratamiento, e incluso beneficio en la supervivencia global, a pesar de un tiempo de observación relativamente corto, con 6 muertes en el grupo

de R-CHOP frente a 17 muertes en el grupo de CHOP en los 3 primeros años ($p=0,16$)¹⁴⁵.

Con otros esquemas se ha demostrado similar eficacia.

En Europa se llevó a cabo otro estudio randomizado que comparó la combinación de Rituximab con CVP (R-CVP), con el mismo esquema sin Rituximab (CVP), en 321 pacientes. Este estudio mostró superioridad en la tasa de respuestas (81% versus 57%) y en las RC (41% versus 10%). También se objetivó un aumento del tiempo de progresión (27 meses vs 7 meses) y mayor supervivencia a 4 años (83% vs 77%), todo ello sin aumento de toxicidad, siendo los efectos adversos más comunes la toxicidad gastrointestinal y la neuropatía periférica. Entre los efectos adversos severos (grado 3/4), destacar la neutropenia que ocurrió en un 24%^{146, 147}.

M. Herold y colaboradores¹⁴⁸, demostraron un aumento significativo de la supervivencia global con Rituximab - Mitoxantrona, Clorambucilo y Prednisolona (R-MCP) comparado con Mitoxantrona, Clorambucilo y Prednisolona (MCP) sólo, en pacientes con LF avanzado no tratados previamente. Las tasas de respuesta y las RC fueron significativamente superiores en el brazo de R-MCP en comparación con el brazo de MCP (tasas de respuesta: 92% vs 75%, $p=0,0009$; RC: 50% vs 25%, $p=0,004$). Con una mediana de seguimiento de 47 meses, la mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente superior con R-MCP comparado con MCP (la SLE no se alcanzó vs 26 meses, $p<0,0001$; la SLP no se alcanzó vs 28,8 meses, $p<0,0001$). La supervivencia global (SG) fue superior también con R-MCP, siendo la tasa de SG a 4 años del 87% en el grupo de pacientes tratados con R-MCP vs 74% en el grupo tratado con MCP, $p=0,0096$. Todo esto sin un aumento de la toxicidad. En el año

2015, M. Herold y colaboradores publicaron los datos de largo seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 102 meses para el grupo que recibió R-MCP y 87 meses para MCP. A pesar de que la mediana de SG no se alcanzó, la SG fue superior para los pacientes con R-MCP comparado con MCP ($p=0,0057$), con tasas de SG a 8 años del 76,1% versus el 55,9%. La mediana de SLP fue de 93,4 versus 34,9 meses, y la mediana de SLE 89,6 versus 26,5 meses.

En The GELA-GOELAMS FL2000 study¹⁴⁹, G. Salles y colaboradores reportaron inicialmente una mejoría significativa en la supervivencia global, al añadir Rituximab al esquema de Ciclofosfamida, Adriamicina, Etopósido, Prednisolona, e Interferon- α 2a (R-CHVP+I); comparado con Ciclofosfamida, Adriamicina, Etopósido, Prednisolona e Interferon- α 2a (CHVP+I) sin Rituximab. La SG a 5 años fue del 79% en el grupo que recibió CHVP+I versus 84% en el grupo que recibió R-CHVP+I. Posteriormente se hizo un seguimiento a largo plazo, la SG a 8 años fue de 69,8% y de 78,6% en el brazo de CHVP+I y en el brazo de R-CHVP+I, respectivamente ($p=0,076$). Los datos sugerían que este beneficio sólo era para aquellos pacientes con FLIPI elevado¹⁵⁰.

En cuanto a esquemas con Fludarabina, el primer estudio randomizado, prospectivo en LF de bajo grado que comparó la eficacia de Rituximab y quimioterapia versus quimioterapia sola fue el de R. Forstpointner y colaboradores. Es un estudio fase III, prospectivo y randomizado, en el que se evaluaron 128 pacientes con LF y linfoma de células del manto recaídos o refractarios comparando FCM-R (Fludarabina, Ciclofosfamida, Mitoxantrona-Rituximab) con FCM. La combinación con Rituximab aumentó la tasa de respuestas (79% vs 58%; $p=0,01$), la tasa de respuestas completas (33% vs 13%; $p=0,005$), la mediana de SLP (16 meses vs 10 meses; $p=0,0381$) y la SG (no alcanzada a 3 años vs 24 meses; $p=0,003$)¹⁵¹.

Otros estudios analizaron la efectividad y la tolerancia del tratamiento con Fludarabina en primera línea^{152, 153, 154}.

En base a todo esto, se puede afirmar que la incorporación del Rituximab a los regímenes de quimioterapia es un avance en el tratamiento de los LF. Sin embargo, la única duda es a qué régimen de quimioterapia añadirlo. Antes de la introducción de la Bendamustina, los regímenes más comúnmente utilizados en los Estados Unidos fueron R-CHOP (60%), R-CVP (27%), y R-QT con Fludarabina (13%)¹⁰⁷. Con el objetivo de aclararlo se pusieron en marcha dos estudios fase III; The National LymphoCare Study¹⁵⁵ y The FOLL-05 trial¹⁵⁶ del grupo italiano.

En ambos no existían diferencias entre CHOP-R, CVP-R y FM-R (Fludarabina, Mitoxantrona-Rituximab) en términos de SG o SLP. La única diferencia es que las tasas de segundos tumores eran de 8% para FM-R, 2% para CVP-R y 3% para CHOP-R. Por este motivo la quimioinmunoterapia con fludarabina no se considera una terapia óptima inicial para pacientes con LF debido a la toxicidad que presenta y al aumento de segundas neoplasias.

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) llevó a cabo un estudio randomizado fase II/III que comparó R-CHOP estándar (R-CHOP21) con R-CHOP dosis densas con G-CSF (R-CHOP14) en pacientes no tratados de linfoma de células B indolente estadio avanzado (JCOG0203)¹⁵⁷. El 83% de los pacientes incluidos eran LF grado 1-3a. Con una mediana de seguimiento de 5,2 años, no se encontraron diferencias significativas en SLP (3,7 años versus 4,7 años) ni en SG a 6 años (87% versus 88%). Por tanto R-CHOP a dosis densas no tiene beneficio alguno en el tratamiento de primera línea de los LF.

El último fármaco que se ha incorporado al arsenal terapéutico de los linfomas foliculares es la Bendamustina. Se trata de un agente sintetizado en el año 1963. Actúa como un agente alquilante aunque puede tener cierta actividad como análogo de las purinas. Los primeros estudios pilotos fueron en pacientes con linfomas indolentes en recaída, demostrando importante actividad antitumoral frente a los mismos, con más del 70% de respuestas objetivas. Posteriormente se ensayaron combinaciones de Bendamustina con otros citotóxicos, como Mitoxantrona o con Rituximab, también en pacientes pretratados, con tasas de respuestas superiores al 90%. En todos estos estudios se constató el buen perfil de tolerancia hematológica y no hematológica de la Bendamustina.

El estudio fase III (StiL NHL1) conducido por The StiL (Study group indolent Lymphoma) comparó Rituximab combinado con Bendamustina (B-R) con R-CHOP en primera línea en 514 pacientes con linfoma folicular y del manto. Los LF grado 1-2 representaban cerca del 50% de los pacientes incluidos. La mediana de la SLP fue mayor para B-R que para R-CHOP (69,5 meses vs 31,2 meses), así como la tasa de respuestas completas (40% vs 30%; $p=0,021$). Con una mediana de seguimiento de 45 meses, no se observaron diferencias en ninguna de las dos ramas. Bendamustina-Rituximab se asoció con menores tasas de alopecia, infecciones, neuropatía periférica y estomatitis. Sin embargo, las reacciones cutáneas fueron más comunes¹⁵⁸.

Otro estudio multicéntrico randomizado, fase III, llevado a cabo en EEUU, evaluó la eficacia y seguridad de B-R comparado con R-CHOP/R-CVP en primera línea de linfoma indolente o del manto (estudio BRIGHT). 447 pacientes no tratados previamente fueron randomizados a recibir B-R o tratamiento estándar. La tasa de respuestas completas con B-R no fue inferior a la de R-CHOP/R-CVP (31% vs 25%), al igual que no hubo diferencias en las tasas de respuestas globales (97% vs 91%). Lo que se observó fue un perfil de toxicidad distinto, B-R se asoció

con menos neutropenia grado 3-4, pero con más reacciones infusionales (6% vs 4%)¹⁵⁹.

Los resultados publicados indican que Bendamustina-Rituximab es una opción razonable en primera línea, para pacientes diagnosticados de LF, con un diferente perfil de toxicidad respecto a R-CHOP o R-CVP.

Por último, en base a la evidencia de los estudios *in vitro* y en animales de los efectos sinérgicos de la Lenalidomida y el Rituximab en Linfomas de células B¹⁶⁰; así como, a los resultados obtenidos de la combinación en pacientes con Linfoma no-Hodgkin indolente refractario o en recaída¹⁶¹, se presentaron, recientemente en el congreso americano de Oncología (ASCO 2014) datos de eficacia y seguridad de Lenalidomida con Rituximab en pacientes en primera línea (CALGB 50803). Se incluyeron 65 pacientes con LF grados 1-3a, estadio III-IV o estadios II con enfermedad bulky y FLIPI 0-2. La mediana de edad fue de 53 años. Recibieron Rituximab 375 mg/m² semanalmente ciclo 1 y días 1 de ciclos 4, 6, 8 y 10, con Lenalidomida 20 mg al día, los días 1-21. En general la combinación fue bien tolerada, los pacientes presentaron: 19% neutropenia, 8% dolor, 8% rash, 6% astenia, todas las toxicidades fueron grado 3/4. En cuanto a las respuestas, la tasa de respuestas globales fue del 96%, con un 71% de respuestas completas y la SLP fue de 89% a 2 años. Por todo ello, se puede concluir que Rituximab y Lenalidomida son una combinación eficaz e interesante en pacientes con LF y FLIPI bajo e intermedio¹⁶².

Esta nueva estrategia, combinando el agente inmunomodulador Lenalidomida con Rituximab, para el tratamiento inicial del LF fue reportado por investigadores de The MD Anderson Cancer Center¹⁶³. La Lenalidomida se administró por vía oral, 20mg al día, de los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días. Rituximab se administró a 375 mg/m² IV el día 1 de cada ciclo. Los pacientes que

respondieron después de 6 ciclos pudieron continuar el tratamiento durante un máximo de 12 ciclos. El objetivo primario fue la tasa de respuestas globales. De los 46 pacientes evaluables con LF, 87% tuvieron una respuesta completa y 11% tuvieron una respuesta parcial (la tasa de respuestas globales fue del 98%). La SLP a 3 años fue del 78,5%. Las principales toxicidades grado 3-4 fueron la neutropenia (35%), el dolor muscular (9%) y el exantema (7%).

Otro estudio multicéntrico, abierto, fase II (NCT01393756), investigó la combinación de Lenalidomida con R-CHOP en pacientes con LF grado 1, 2 o 3a y alto riesgo, no tratados previamente¹⁶⁴. 80 pacientes de 16 centros fueron incluidos entre diciembre de 2010 y enero de 2012. La tasa de RC fue del 74% y la tasa de respuestas globales del 94%. Por tanto, la combinación de Lenalidomida 25mg durante 14 días y R-CHOP produjo una alta tasa de RC con una aceptable tolerancia.

En base a estos resultados prometedores, se ha puesto en marcha un estudio internacional fase III, RELEVANCE (clinicaltrials.gov identificador NCT01476787), que compara este régimen con Rituximab-quimioterapia en pacientes con LF no tratados. Este ensayo ha finalizado el reclutamiento y los resultados están pendientes.

Tabla 13. Quimioterapia versus Rituximab-Quimioterapia en pacientes con LF no tratados previamente

Estudio	Esquema de tratamiento	N	Mediana de seguimiento (Meses)	Tasa de respuestas	Tiempo a fallo de tratamiento (Meses)	SG
Marcus R, et al ^{146,147}	R-CVP	321	53	81% (p<0,0001)	27 (p<0,0001)	83% (4 años) (p=0,029)
Hiddemann W, et al ¹⁴⁵	R-CHOP	428	58	96% (p=0,011)	NA (p<0,001)	95% (2 años) (p=0,0493)
Herold M, et al ¹⁴⁸	R-MCP	201	47	92% (p=0,0009)	NA (p<0,0001)	87% (4 años) (p=0,0096)
Salles G, et al ¹⁴⁹ Bachy E, et al ¹⁵⁰	R-CHVP-I	358	99	81% (p=0,035)	66 (p=0,0004)	84% (5 años) 79% (8 años) (p=0,076)
Rummel MJ, et al ¹⁵⁸	BR	514	45	93%	NA	83% (4 años)

NA: No alcanzado

- Inmunoterapia sola

El Rituximab en monoterapia es un tratamiento aceptable en primera línea en aquellos pacientes con comorbilidades que contraindican la quimioterapia y en aquellos con tumores de bajo grado y/o enfermedad lentamente progresiva. El Rituximab tiene un buen perfil de toxicidad y una buena tasa de respuestas y ha demostrado retrasar la progresión en esta población. El seguimiento a largo plazo es limitado y no se conoce si mejora la supervivencia. Sin embargo, un ensayo clínico randomizado e internacional comparó “watch-and-wait” versus Rituximab en monoterapia¹⁴², sugiriendo que el Rituximab en monoterapia podría mejorar la calidad de vida (disminuía la ansiedad) y retrasaba la quimioterapia.

No existe un único esquema de tratamiento, estos son los empleados en los ensayos clínicos y aprobados:

-Rituximab 375v μ g/m² IV semanal, 4 dosis.

-Rituximab 375v μ g/m² IV semanal, 4 dosis, seguido de 4 dosis adicionales administradas cada 2 meses.

Los beneficios potenciales de este último esquema de tratamiento han sido investigados en un ensayo aleatorizado, internacional, de 202 pacientes con LF no tratado anteriormente o recaído/refractario. Todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar (Rituximab 375v μ g/m² semanal, 4 dosis). En los 185 pacientes evaluables la tasa de respuestas globales fue del 67% en los pacientes no tratados y del 46% en los pacientes tratados previamente ($p < 0,01$). Los 151 pacientes que respondieron o mantuvieron EE en la semana 12, fueron randomizados a no más tratamiento versus prolongar el Rituximab de mantenimiento, cada 2 meses, 4 dosis. Con una mediana de seguimiento de 35 meses, los pacientes que recibieron el Rituximab de mantenimiento obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de eventos (23 versus 12 meses) cuando se compararon con aquellos que fueron randomizados a observación ($p = 0,02$), sin aumento de la toxicidad. Esta diferencia fue notable en aquellos pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia (19 vs 36 meses, $p = 0,009$) y en los que respondieron al tratamiento de inducción (16 vs 36 meses, $p = 0,004$)¹⁶⁵. Este beneficio parece ser mantenido puesto que el 35% de los que respondieron continúan en remisión 8 años después. Además aquellos pacientes no tratados previamente y que respondieron a la inducción (20 casos), el 45% están vivos y sin progresión de la enfermedad a los 8 años¹⁶⁶.

Esto sugiere que un solo fármaco, Rituximab, se puede considerar como un tratamiento válido de primera línea para pacientes seleccionados, como aquellos en los que no es necesario una rápida respuesta.

En otro estudio multicéntrico (RESORT)¹⁶⁷, 408 pacientes con LF de bajo grado, no tratado previamente, recibieron 4 dosis semanales de Rituximab. De

estos, 299 (73%) obtuvieron una RC o una RP y fueron randomizados a recibir Rituximab de mantenimiento versus observación y retratamiento con Rituximab a la progresión. Con una mediana de seguimiento de 4,5 años, el tiempo medio estimado para el fracaso del tratamiento fue de 3,9 años para los pacientes que recibieron retratamiento con Rituximab a la progresión y de 4,3 años para los que recibieron Rituximab de mantenimiento ($p=0,54$). La supervivencia global estimada a los 5 años fue similar en ambos grupos (94%) y no hubo diferencias significativas en la tasa de transformaciones histológicas. Los niveles de ansiedad no fueron diferentes y ambas estrategias fueron bien toleradas.

También, se ha estudiado la combinación de nuevos agentes, con diferentes mecanismos de acción, al tratamiento de Rituximab-quimioterapia, con el objetivo de controlar y si es posible curar la enfermedad. El Bortezomib es un inhibidor del proteasoma con eficacia demostrada como agente único en diversos subtipos de LNH, incluyendo pacientes con LF. Recientemente, un ensayo fase III comparó la combinación de Bortezomib y Rituximab versus Rituximab solo, para pacientes con LF recaído, demostrando una modesta pero significativa mejora en la tasa de respuestas y en la supervivencia libre de progresión (SLP), con la adición de Bortezomib. En un estudio fase II, multicéntrico, se estudió la seguridad y eficacia de la adición de Bortezomib a R-CVP, en pacientes diagnosticados de LF en estadio avanzado (III-IV) no tratados previamente. El tratamiento consistió en Bortezomib (1,3 mg/m² los días 1 y 8) y R-CVP a las dosis habituales (BR-CVP), ocho ciclos. Entre Diciembre de 2006 y Marzo de 2009, 94 pacientes fueron tratados con BR-CVP. La mediana de edad fue de 57 años (rango, de 29 a 84 años), y la mayoría tenían un FLIPI alto (47%) o intermedio (43%). BR-CVP fue muy bien tolerado, con un 90% de los pacientes que completaron los ocho ciclos. Ningún paciente desarrolló neurotoxicidad grado 4, y sólo 5 de los 94 pacientes (5%) desarrollaron una neuropatía grado 3, que fue en gran parte reversible. Un 28% presentó una neutropenia grado 3-4. En el análisis por intención de tratar, 46 de los 94 pacientes (49%) alcanzaron una RC/RC no confirmada, y 32 de los 94 pacientes (34%) lograron una respuesta parcial. La tasa de respuestas globales fue del 83%. Por

tanto según este estudio se puede concluir que la adición de Bortezomib a las dosis estándar de R-CVP es factible y bien tolerada con una toxicidad adicional mínima, pero sin embargo no parece mejorar la tasa de respuestas respecto a R-CVP solo¹⁶⁸. Teniendo en cuenta estos resultados se prevé un estudio fase III que compare el BR-CVP con R-CVP.

A su vez, basándose en los resultados del estudio fase I¹⁶⁹, se realizó un ensayo de fase II de Bortezomib en combinación con R-CHOP, con modificación de la dosis de Vincristina¹⁷⁰. Los pacientes diagnosticados de LNH indolente recibieron Bortezomib (1,6 mg/m²) en los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, y R-CHOP (Vincristina dosis máximo 1,5mg). Máximo 8 ciclos. Los pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) recibieron Rituximab de mantenimiento, y el resto de los pacientes recibió Rituximab mantenimiento y Bortezomib. De los 29 pacientes evaluables, 20 eran LF. La tasa de respuestas globales fue del 100% , con 66% de RC y 34% de RP. Con una mediana de seguimiento de 48,7 meses, la SLP y la SG a 4 años, fue del 83% y del 93%, respectivamente. 22 pacientes experimentaron neuropatía periférica de cualquier grado, y dos (7%) tuvieron una neuropatía grado 3. Por tanto la combinación de Bortezomib con R-CHOP parece eficaz en LNH indolentes.

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN Y DE MANTENIMIENTO TRAS UNA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

- Radioinmunoconjugados

Los linfomas son extremadamente sensibles a la radioterapia. Por otro lado los anticuerpos monoclonales para las células B han mejorado los datos de eficacia

de los tratamientos para los linfomas de células B. Cuando los anticuerpos anti-CD20 se unen a un antígeno de superficie, se induce apoptosis, citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente y citotoxicidad dependiente de complemento. La radioinmunoterapia combina la radiación directa a nivel celular del tumor y los efectos de los anticuerpos citotóxicos directos e indirectos¹⁷¹.

Su utilización como tratamiento de consolidación inicial se debe a esta radiosensibilidad de los linfomas foliculares y a la disponibilidad de la radioinmunoterapia como un tratamiento eficaz, cómodo y bien tolerado.

Se trata de conjugar un radioisótopo (I^{131} o Y^{90}) con un anticuerpo monoclonal (anti CD20), así somos capaces de suministrar radiación directamente sobre el tumor. Tanto el ^{90}Y Ibritumomab (Zevalin®) como el ^{131}I Tositumomab (Bexxar®) han demostrado eficacia en LF recidivados o refractarios.

Inicialmente la radioinmunoterapia sólo había sido empleada como tratamiento de primera línea en un número limitado de pacientes con LF. ^{131}I Tositumomab fue empleado en 76 pacientes no tratados de LF. La tasa de respuestas globales fue del 95% y la tasa de respuestas completas fue del 75% y a 5 años, la SG y la SLP fueron del 89 y 59%, respectivamente¹⁷². ^{90}Y Ibritumomab también ha sido estudiado como tratamiento en monoterapia en primera línea, con resultados similares y con limitado seguimiento¹⁷³.

Diversos grupos publicaron estudios iniciales en los que tras una inducción estándar con QT o con QT+Rituximab y habiendo alcanzado una buena respuesta, se administraba una dosis de radioinmunoterapia (^{131}I Tositumomab o ^{90}Y Ibritumomab), con resultados prometedores^{174, 175}.

Esto motivó la puesta en marcha de un estudio aleatorizado internacional fase III FIT (First-line Indolent Trial)¹⁷⁶, para averiguar el valor añadido de la radioinmunoterapia administrada como consolidación. En este estudio, los pacientes con LF avanzado que habían respondido a la primera línea de tratamiento quimioterápico fueron aleatorizados a recibir ⁹⁰Y Ibritumomab u observación. Se incluyeron 414 pacientes, con una mediana de seguimiento de 3,5 años. La mediana de SLP fue de 36,5 y 13,3 meses respectivamente, $p < 0,0001$. En el seguimiento a 7,3 años la SLP estimada fue 41% con consolidación con Zevalin® y 22% con observación, con una mediana de SLP de 4,1 años versus 1,1 años respectivamente ($p < 0.001$). No se observaron diferencias en la supervivencia global¹⁷⁷. La principal crítica a este estudio es que sólo el 14% de los sujetos recibió Rituximab durante el tratamiento de inducción, porque Rituximab no era un estándar de tratamiento de primera línea cuando se diseñó el estudio.

Se han realizado diversos estudios que exploran diferentes tratamientos de inducción, y varios estudios prospectivos con ⁹⁰Y Ibritumomab como tratamiento de consolidación que incluían Rituximab en los regímenes de inducción, algunos de ellos con tratamientos de quimioterapia de corta duración. Ver Tabla 14.

Tabla 14. Eficacia de ⁹⁰Y Ibritumomab como tratamiento de consolidación

Estudios	Tratamiento	RC después de la	RC después de	SLP	SLP
		QT de inducción	consolidación con ⁹⁰ Y-IT	Tiempo en años	%
Morschhauser F, et al. (2008) ¹⁷⁶	Fase III. FIT trial	52%	87%	3,5	13,3 meses
	⁹⁰ Y-IT vs observación			3,5	36,5 meses
Morschhauser F, et al. (2013) (update) ¹⁷⁷	Fase III. FIT trial			8	22
	⁹⁰ Y-IT vs observación			8	41
Provencio M, et al. (2014) ¹⁷⁸	Fase II. GOTEL R-CHOP 4 ciclos, CHOP 2 ciclos y consolidación con ⁹⁰ Y-IT	23%	76%	2,1	NA
Hainsworth JD, et al. (2009) ¹⁷⁵	Fase II Rituximab 4 sem, 3 ciclos de R-CHOP/R-CVP, consolidación con ⁹⁰ Y-IT 4-6 sem después de la QT	30%	72%	5,5	64
Jacobs S, et al. (2008) ¹⁷⁹	Fase II R-CHOP 3 ciclos, ⁹⁰ Y-IT, Rituximab 4 semanas	46%	89%	2	73
Zinzani P, et al. (2008b) ¹⁸⁰	Fase II. FLUMIZ 6 ciclos de FM, consolidación con Rituximab de inducción (día 1), Rituximab (días 7, 8 o 9), ⁹⁰ Y-IT	70%	96%	3	76
Zinzani P, et al. (2012a) ¹⁸¹				6	68
Zinzani P, et al. (2008a) ¹⁸²	Fase II. 6 ciclos de FM, ⁹⁰ Y-IT	50%	100%	3	89

Zinzani P, et al. (2012b)¹⁸³	Fase II. 4 ciclos de FMR, ⁹⁰ Y-IT	69%	89%	3	81
Karmali R, et al. (2011)¹⁸⁴	Fase II. 4-6 ciclos FM/ R-FM, ⁹⁰ Y-IT, Rituximab de mantenimiento	45%	79%	4,1	47,2 meses
McLaughlin P, et al. (2008)¹⁸⁵	R-FND 4 ciclos, ⁹⁰ Y-IT, Rituximab mantenimiento	78%	83%	3	74
Fowler N, et al. (2011)¹⁸⁶	Fase II. R-FND 4 ciclos, ⁹⁰ Y-IT, Rituximab mantenimiento	87%	91%	5	74
Scholz C, et al. (2013)¹⁸⁷	Fase II. ⁹⁰ Y-IT	-	56%	2,5	25,9 meses
Ibatici A, et al. (2014)¹⁸⁸	Fase II. ⁹⁰ Y-IT	-	86%	3	63
Illidge T, et al. (2014)¹⁸⁹	Fase II. ⁹⁰ Y-IT	-	69%	3	58

NA: No alcanzado

El otro radioinmunoconjugado, ¹³¹I-Tositumomab, ha sido estudiado como tratamiento de consolidación después de la quimioterapia y en primera línea en LF, mostrando eficacia¹⁹⁰. Ya se comentó la eficacia del ¹³¹I-Tositumomab como agente único en primera línea¹⁷². En consolidación, ¹³¹I-Tositumomab después de una inducción con CHOP demostró, en 90 pacientes: un 98% de tasa de respuestas, 74% de respuestas completas, una SG estimada a 5 años del 87% y una SLP del 67%. La mediana de seguimiento fue de 5,1 años¹⁷⁴.

Sin embargo, se comparó quimioterapia y ¹³¹I-Tositumomab versus quimioinmunoterapia, siendo los resultados decepcionantes.

En un ensayo clínico, fase III (SWOG S0016), 554 pacientes con nuevo diagnóstico de LF, fueron randomizados a recibir quimioinmunoterapia sola (R-CHOP, 6 ciclos) o quimioterapia más un radioinmunoconjugado (CHOP, 6 ciclos; seguido de Tositumomab)¹⁹¹. Cuando se compararon, los resultados fueron similares, la tasa de respuestas globales fue del 84% y la tasa de respuestas completas fue del 45% vs el 40%. Como efectos adversos, la trombocitopenia severa (grado 3/4) fue mayor en aquellos que recibieron radioinmunoconjugados (18% vs 2%). Tras una mediana de seguimiento de 4,9 años, la quimioinmunoterapia sola tiene unos resultados similares en tasa de SLP (76% vs 80%) y SG a 2 años (97% vs 93%).

Estos ensayos sugieren que la consolidación con un radioinmunoconjugado después de una quimioterapia de inducción con o sin Rituximab puede ser capaz de mejorar la calidad de la remisión mediante la conversión de RP en RC y de mejorar la SLP, pero no ha demostrado mejorar la SG.

También se realizó un ensayo clínico randomizado para comparar la terapia de consolidación con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan versus Rituximab de mantenimiento en pacientes con LF que habían alcanzado respuesta después de una primera línea de tratamiento con Rituximab-quimioterapia. (NCT01662102).

Los dos radioinmunoconjugados han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de LNH de células B.

⁹⁰Y Ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y-IT, Zevalin®) fue aprobado por la FDA en 2002 para el tratamiento de pacientes con LF de bajo grado recaídos o refractarios o LNH de células B transformado, incluyendo pacientes con LF refractarios a Rituximab. En el año 2009 la FDA aprobó Zevalin® como tratamiento de consolidación en pacientes con LF previamente no tratados que obtenían una

respuesta parcial o una respuesta completa tras una primera línea de tratamiento quimioterápico. En Europa, Zevalin® fue inicialmente aprobado en el año 2004, y en el año 2008 se aprobó para pacientes con respuesta parcial o completa tras una primera línea de quimioterapia (como consolidación).

El otro agente disponible en EEUU y Canadá para el tratamiento de los LNH es el ¹³¹I-Tositumomab, Bexxar®. Fue aprobado por la FDA en el año 2003 para el tratamiento del LF CD20 positivo, con o sin transformación, cuya enfermedad fuera refractaria a Rituximab y hubieran recaído tras la quimioterapia. Fue producido por GlaxoSmithKline. Esta compañía anunció el 7 de Agosto de 2013 la interrupción de la fabricación y la venta de Bexxar el 20 de febrero 2014.

- Tratamientos intensivos con soporte de Progenitores Hematopoyéticos

La quimioterapia intensiva en los linfomas viene desarrollándose desde la década de los años setenta del siglo pasado, fundamentalmente en los linfomas no hodgkinianos, y especialmente entre los linfomas foliculares y difusos de células grandes.

El uso de precursores hematopoyéticos autólogos como rescate hematológico después de las altas dosis de quimioterapia ha reemplazado la utilización de médula ósea para esta finalidad¹⁹².

Se han publicado varios ensayos fase II en los que se comparaban las dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante de médula ósea o la reinfusión de precursores hematopoyéticos, que mejoraban la supervivencia libre de recaída con los controles históricos.

A partir de estos datos, se pusieron en marcha varios ensayos multicéntricos y aleatorizados que estudiaron su papel.

Así, The German Low Grade Lymphoma Study Group¹⁹³ (GLGLSG) estudió, en pacientes menores de 60 años, en primera remisión parcial o completa, el valor de las dosis altas frente a interferón de mantenimiento. Con un total de 240 pacientes evaluables y con un seguimiento de 4,2 años. Se observaron 31 recaídas (27,2%) en el brazo de radio-quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante autólogo de células madre (ASCT), frente a 76 (60,3%) en el de interferón de mantenimiento. La SLE fue significativamente mejor, a 5 años, en el grupo de altas dosis, con un 64,7%, frente al 33,3% del grupo tratado con interferón de mantenimiento ($p > 0,0001$). Sin embargo el estudio no tuvo un seguimiento suficiente para detectar diferencias en la SG.

El grupo francés, Groupe Ouest-Est des Leucemies et Autres Maladies du Sang¹⁹⁴ (GOELAMS), publicó un estudio con resultados similares. En 172 pacientes; aleatorizados a recibir dosis altas de quimioterapia o quimioterapia con ciclofosfamida, doxorrubicina, tenipósido, prednisona e interferón, se encuentran más respuestas (69 frente a 81%, $p = 0,045$) y mayor SLE para los pacientes que reciben dosis altas frente a un tratamiento convencional. Los pacientes que más se benefician del tratamiento con dosis altas son aquellos con un FLIPI peor. Sin embargo, eso no se traslada a una mejor SG, debido en parte a un exceso de mortalidad por segundos tumores entre los pacientes sometidos a dosis altas. Tras una mediana de seguimiento de 9 años¹⁹⁵, la supervivencia global (SG) fue similar en el grupo de dosis altas y en el de quimioterapia convencional (76% y 80%, respectivamente). La supervivencia libre de progresión a 9 años fue mayor en el grupo de dosis altas que en el grupo de quimioterapia (64% vs 39%; $p = 0,004$), sin embargo, las segundas neoplasias fueron más frecuentes en el grupo de dosis altas, 6 síndromes mielodisplásicos/LMA y 6 segundos tumores sólidos vs 1 LMA, $p = 0,01$.

Este aspecto también se ha comprobado en el seguimiento de los pacientes de The GLGLSG (German Low Grade Lymphoma Study Group)¹⁹⁶, sobre todo con síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas, con un riesgo estimado del 3,8% a 5 años frente al 0% en la rama con interferón.

El grupo francés GELA¹⁹⁷ (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) realizó un estudio con 401 pacientes, 209 recibieron 12 ciclos de CHVP (ciclofosfamida, doxorubicina, tenipósido y prednisona) más interferon- α durante 18 meses (CHVP-I) y 192 recibieron 4 ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) seguidos de altas dosis con trasplante autólogo de células madre. La tasa de respuestas globales fue similar en ambos grupos (79% y 78%, respectivamente). La SLE estimada a 7 años fue del 28% y del 38% respectivamente ($p=0,11$). La mediana de la SG no se alcanzó, la SG estimada a 7 años también fue similar en ambos grupos 71% para el brazo de CHVP-I comparado con 76% ($p=0,53$). Por tanto, después de un seguimiento a largo plazo, este estudio mostró que no había diferencias estadísticamente significativas a favor de las altas dosis en la primera línea de tratamiento de los pacientes con LF.

Tabla 15. Ensayos fase III de QT intensiva en 1ª Línea en Linfomas Foliculares

AUTOR	INDUCCIÓN	QT INTENSIVA	CONTROL	SLE (EXP.)	SLE	SG (EXP.)	SG
Lenz G, et al¹⁹³ (GLGLSG)	CHOP/MCP	TBI/Cy (N=153)	IFN- α (N=154)	64,7%	33,3%	NA	NA
Deconinck E, et al¹⁹⁴ (GOELAMS)	VCAP/CHVP-IFN	TBI/Cy (N=86)	IFN- α (N=80)	60%	48%	78%	84%
Sebban C, et al¹⁹⁷ (GELA)	CHOP/CHVP-IFN	TBI/Cy (N=192)	IFN- α (N=209)	38%	28%	76%	71%

NA: No alcanzado

Los grupos GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) e ILL (Intergruppo Italiano Linfomi) llevaron a cabo un estudio multicéntrico aleatorizado¹⁹⁸ de 136 pacientes. Compararon 6 ciclos de CHOP-R con Rituximab y altas dosis de quimioterapia secuencial con autoinjerto (R- HDS). Se pretendía evaluar el valor de la quimioterapia intensiva como tratamiento de primera línea para LF de alto riesgo en la era de Rituximab. La tasa de RC fue 62% con CHOP-R y 85% con R-HDS ($p<0,001$). Con una mediana de seguimiento de 51 meses, la SLE a 4 años fue del 28% y del 61%, respectivamente ($p<0,001$), sin diferencias en la supervivencia global. La remisión molecular fue del 44% con CHOP-R y del 80% con R-HDS ($p<0,001$). Los pacientes con recaídas después de CHOP-R se sometieron a R-HDS en el 71% de los casos. En estos casos R-HDS tuvo una tasa de RC del 85% y una SLE a 3 años del 68%. La conclusión de este estudio fue que la remisión molecular es importante para el control de la enfermedad, R-HDS asegura más RC y más remisiones moleculares pero sin aumentar la SG y los pacientes que recaen a CHOP-R tienen una buena respuesta después del R-HDS, lo que sugiere que en LF recaído o refractario el R-HDS puede tener su papel.

A pesar de que estos ensayos han demostrado un aumento de SLP, ninguno ha demostrado un beneficio en la SG.

En el año 2012 un revisión sistemática de la Cochrane y un meta-análisis de estos estudios encontró que la quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas mejoraba la SLP (HR 0,42; IC 95% 0,33-0,54) con similar SG (HR 0,97; IC 95% 0,76-1,24) cuando se comparaba con quimioterapia o inmunoquimioterapia¹⁹⁹.

Resultados similares se encontraron en una segunda revisión sistemática y un meta-análisis llevado a cabo por otro grupo de investigadores²⁰⁰.

El tratamiento de consolidación con trasplante alogénico y altas dosis con rescate autólogo de células madre son opciones de tratamiento eficaces, pero debido a la elevada morbilidad y mortalidad asociadas con estas opciones terapéuticas, no se recomienda como tratamiento de primera línea, incluso para los pacientes de alto riesgo, tales como aquellos con FLIPI de alto riesgo.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

- Terapia de mantenimiento

La terapia de mantenimiento consiste en prolongar la administración de agentes con baja toxicidad con idea de prevenir la progresión de la enfermedad.

El tratamiento de mantenimiento con interferón fue usado para los LF antes de la introducción del Rituximab y un meta-análisis demostró un beneficio en la

supervivencia en aquellos que emplearon el interferón frente a los que se mantuvieron en observación²⁰¹. Debido a la mala tolerancia del interferón no se ha vuelto a emplear como tratamiento de mantenimiento en los LF.

Existen muchos ensayos que han investigado el uso del mantenimiento con Rituximab después del tratamiento combinado de Rituximab con la quimioterapia.

En primera línea conocemos los resultados del estudio randomizado fase III llevado a cabo por el grupo ECOG (E1496) que demuestra un beneficio en la SLP con el mantenimiento de Rituximab en pacientes con linfoma indolente avanzado que hayan respondido a una primera línea de quimioterapia con CVP (N=311; 282 con linfoma folicular). La SLP a 3 años fue del 68% para el mantenimiento comparado con el 33% para la observación para los pacientes con respuesta o estabilización tras CVP. Para el subgrupo con linfoma folicular, las tasas de SLP fueron del 64% y del 33%, con SG a 3 años no estadísticamente significativa (91% vs 86%)²⁰².

Sin embargo y dado que en la actualidad el tratamiento de primera línea incluye quimioterapia más Rituximab, el estudio más importante es el realizado por un grupo internacional liderado por el GELA. El estudio PRIMA²⁰³ (Primary Rituximab and Maintenance) evaluó el papel del mantenimiento con Rituximab en pacientes que hubiesen respondido a una primera línea de quimioterapia combinada con Rituximab (R-CVP, R-CHOP o R-FCM) en 1.019 pacientes. El análisis interino a 24 meses mostró que el mantenimiento con Rituximab aumentaba la SLP comparado con la observación (82% vs 66%). La SLP a 3 años fue del 74,9% para Rituximab de mantenimiento y del 57,6% para el brazo de la observación (p=0,0001). También demostró mayores tasas de respuesta a 2 años con 71,5% de RC/RC no confirmadas para el mantenimiento frente al 52,2% con la observación. Se puede concluir que el mantenimiento ha demostrado mayores tasas de supervivencia libre de progresión y alta tasas de respuestas completas, con

mayores tasas de infecciones y efectos secundarios. Las infecciones grado 2-4 fueron más frecuentes en el brazo de Rituximab de mantenimiento (39% versus 24%).

En base a estos datos, el Rituximab se aprobó en enero del 2011 como terapia de mantenimiento para pacientes con LF con al menos respuesta parcial tras la terapia inicial. Debe de ser administrado cada 2 meses durante un total de 2 años.

En The ASH Annual Meeting, en el año 2013, se presentó una actualización de los datos²⁰⁴. Con una mediana de seguimiento de 73 meses desde la randomización, la SLP a 6 años fue del 42,7% en el brazo de observación y 59,2% en el brazo de Rituximab de mantenimiento. La SG fue similar en ambos grupos con una SG estimada a 6 años del 88,7% en el brazo de observación comparado con 87,4% en el brazo de Rituximab de mantenimiento.

En el estudio SAKK 35/98 se investigó: Rituximab de inducción seguido de Rituximab de mantenimiento, 4 infusiones cada 2 meses, comparado con no tratamiento de mantenimiento¹⁶⁶. El Rituximab de mantenimiento prolongó la supervivencia libre de evento de 12 a 23 meses ($p=0,02$) y este beneficio se mantuvo en el tiempo. Recientemente ha sido publicado un estudio internacional, multicéntrico, randomizado, fase III, SAKK 35/03, en el que 270 pacientes con LF fueron tratados con 4 dosis semanales de Rituximab²⁰⁵. Los 165 pacientes que alcanzaron al menos una RP fueron randomizados a recibir Rituximab cada 2 meses, 4 dosis adicionales o Rituximab cada 2 meses por un máximo de 5 años. Aquellos que recibieron mantenimiento más tiempo mejoraron la SLP (7,4 versus 3,5 años) pero a expensas de más toxicidad (al menos un efecto adverso 76% versus 50%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en SLE ni en SG.

NUEVOS TRATAMIENTOS EN PRIMERA LÍNEA

Hay multitud de nuevos fármacos que se han estudiado en el LF: anticuerpos monoclonales, vacunas, agentes inmunomodulares y nuevas moléculas como los inhibidores de kinasas.

-Nuevos anticuerpos monoclonales

La incorporación de nuevos agentes al tratamiento del Linfoma Folicular tiene como objetivo primario mejorar los resultados del tratamiento de inducción en términos de RC, aumentar la SG y la SLE, así como disminuir la resistencia primaria a la quimioterapia.

De la misma forma, intenta incorporar nuevas opciones activas en la enfermedad refractaria así como rescatar pacientes en recaída preparándolos para terapias de intensificación como el trasplante de progenitores hemopoyéticos.

OFATUMUMAB

El Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, humano, producido en una línea celular recombinante murina (NS0). Ofatumumab induce una citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) más potente que Rituximab, incluso en las células B con baja expresión de CD20^{206, 207, 208}.

Está aprobado para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) no tratada previamente, en combinación con Clorambucilo o Bendamustina y que no son adecuados para un tratamiento basado en Fludarabina.

En Linfoma Folicular en recaída, en un estudio fase I/II, fue administrado como agente único Ofatumumab de forma segura en dosis de 300-1000mg, logrando una tasa de respuestas globales del 43%²⁰⁹.

En pacientes con LF recaído, refractario a Rituximab se estudió Ofatumumab, 8 infusiones semanales, 300mg la primera dosis y las dosis 2-8, 500mg o 1000mg. La edad media fue de 61 años, el 47% tenían un FLIPI de alto riesgo, el 65% eran refractarios a la quimioterapia y la mediana del número de tratamientos previos era 4. La tasa de respuestas globales fue del 13% y del 10% para las dosis de 500mg y 1000mg, respectivamente. La mediana de la SLP fue de 5,8 meses. La tolerancia fue buena²¹⁰.

Posteriormente, en un ensayo internacional, fase II, se evaluaron dos dosis de Ofatumumab, en combinación con Ciclofosfamida (750mg/m²), Doxorubicina (50mg/m²), Prednisona (100mg 3-7 días) y Vincristina (1,4mg/m²) (O-CHOP), como tratamiento de primera línea para el Linfoma Folicular²¹¹. 59 pacientes diagnosticados de LF no tratado previamente, fueron asignados aleatoriamente a Ofatumumab 500mg (N = 29) o 1000 mg (N = 30) el día 1, con CHOP el día 3 cada 3 semanas durante seis ciclos. 34% y 38% de los pacientes tenían un FLIPI de alto riesgo en los grupos de 500 y 1000mg, respectivamente. La tasa de respuestas globales fue del 90% para el grupo de 500mg y del 100% para el grupo de 1000mg. El 62% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa RC/RC no confirmada. Por tanto, según este estudio, la combinación de O-CHOP era segura y eficaz en pacientes con LF sin tratar, incluyendo aquellos con FLIPI de alto riesgo.

También se ha estudiado en un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo, fase II, la eficacia y la tolerabilidad de Bendamustina y Ofatumumab en los Linfomas B no Hodgkin indolentes²¹². Los pacientes recibieron 6 ciclos de 28 días de Bendamustina (90mg/m² los días 1 y 2 de cada ciclo) y Ofatumumab (300mg el día 1, 1000mg el día 8 del ciclo 1, y en el día 1 de los ciclos posteriores). El objetivo

primario fue la tasa de respuestas globales. Los objetivos secundarios fueron la seguridad y la tolerabilidad. La tasa de respuestas globales fue del 90%, 67% de respuestas completas. Bendamustina-Ofatumumab se toleró aceptablemente. Por tanto, según este estudio, parece que en los LNH de células B indolentes, Bendamustina-Ofatumumab mostró un alto grado de actividad, comparables con la observada con Bendamustina-Rituximab y se toleró adecuadamente.

OBINUTUZUMAB

El Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, humanizado, de tipo II, con una mayor citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y tumoral directa, una reducida acción CDC, pero superior depleción de células B en bazo y ganglios linfáticos. Es el primer anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD20 humanizado tipo II del isotipo IgG1 modificado por glicoingeniería.

Se publicaron los resultados de seguridad, toxicidad y eficacia de la combinación de Obinutuzumab (GA101) con CHOP o Bendamustina en 81 pacientes diagnosticados de LF de grado 1-3b²¹³. Todos los pacientes recibieron una dosis fija de GA101 (1000mg, los días 1 y 8 del primer ciclo y el día 1 de los ciclos subsiguientes) en combinación con 6-8 ciclos de CHOP (cada 3 semanas) o 4-6 ciclos de Bendamustina (90mg/m² los días 1 y 2 cada 4 semanas). Los pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) recibieron terapia de mantenimiento con GA101 1000mg cada 3 meses durante 2 años o hasta la progresión. Las características basales fueron similares en ambos grupos. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones infusionales. La incidencia de neutropenia e infecciones grado 3-4 fueron similares a los datos históricos de R-QT. La tasa de respuestas globales al final del período de inducción fue del 95% (38/40) en el grupo G-CHOP (la tasa de RC fue del 35%) y 92,7% (38/41) en el grupo G-bendamustina (la tasa de RC fue del 39%). Como conclusión de este estudio, los datos de eficacia y seguridad para GA101 combinado con CHOP y

Bendamustina parecen alentadores para el tratamiento de primera línea de pacientes con LF.

Está pendiente de resultados el estudio GALLIUM (clinicaltrials.gov identifier NCT01332968) que es un estudio internacional, randomizado, fase III que compara Obinutuzumab más quimioterapia (con Obinutuzumab de mantenimiento) frente a Rituximab más quimioterapia (con Rituximab de mantenimiento) en pacientes con LNH indolente avanzado no tratados previamente.

-Pequeñas moléculas

IBRUTINIB

El Ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Se une covalentemente a la cisteína 481, que se encuentra en el sitio activo de la enzima, produciendo la pérdida de su actividad quinasa.

N. H. Fowler y colaboradores²¹⁴ presentaron los datos de eficacia y seguridad de Ibrutinib en combinación con Rituximab en pacientes diagnosticados de LF no tratados previamente. Se trataba de un estudio fase II, multicéntrico, en el que 60 pacientes recibieron por vía oral Ibrutinib 560mg una vez al día hasta la progresión o toxicidad inaceptable, en combinación con Rituximab 375 mg/m² IV semanal, 4 dosis. Con una mediana de seguimiento de 10,2 meses, la tasa de respuestas globales fue del 82%, con una tasa de RC del 27%. Las medianas de la SLP y de la SG no se alcanzaron. La tasa de SLP y SG a un año fue del 86% y 98%, respectivamente. Los eventos adversos eran principalmente de grado 1-2.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

Tras la terapia inicial los pacientes pasan a un periodo de observación.

Del conjunto de los pacientes con LF, menos del 25% permanecen libres de progresión a los 10 años del diagnóstico. Por tanto, al menos el 75% necesitarán tratamientos de segunda línea.

La edad en el momento de la recaída, el número de tratamientos previos y la respuesta alcanzada con el primer tratamiento son factores pronóstico conocidos. Los pacientes que alcanzan una RC de larga duración con el tratamiento inicial responderán mejor a los esquemas de rescate. En los enfermos más jóvenes parece más difícil conseguir segundas RC, por lo que en ellos puede estar justificado el empleo de tratamientos experimentales intensivos.

La indicación de tratamiento en la recaída se basa en los criterios GELF modificados como en la primera línea.

Los factores que se deben tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento en el momento de la recaída son la edad del paciente, su comorbilidad, el objetivo del tratamiento (paliativo o radical), los tratamientos recibidos con anterioridad y la existencia o no de transformación.

A la progresión, la enfermedad debe ser histológicamente confirmada para excluir transformación, especialmente en presencia de aumento de LDH, rápido crecimiento, desarrollo de enfermedad extraganglionar o aparición de síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna). Se puede realizar una PET/TAC

para orientar sobre zonas de alta captación sobre las que llevar a cabo una biopsia, sobre todo zonas con SUV por encima de 13.

Para los pacientes que requieran una terapia de segunda línea las opciones incluyen: inclusión en ensayos clínicos, quimioterapia con o sin Rituximab, Rituximab en monoterapia, radioterapia local y radioinmunoterapia. La quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos se plantea en pacientes seleccionados.

El tratamiento previo recibido y la duración de la respuesta son aspectos a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento de segunda línea; así, un paciente que recae 5 años después de un primer tratamiento con Rituximab en monoterapia probablemente responda si le tratamos de nuevo con Rituximab. Sin embargo, un paciente que recae antes de los 2 años de finalizar un tratamiento con R-CHOP, tiene peor pronóstico y necesita un abordaje más agresivo²¹⁵.

Un ensayo clínico fase II estudió la eficacia y seguridad del retratamiento con Rituximab, en 57 pacientes con LNH indolente avanzado en recaída (92% eran LF), los cuales habían respondido previamente al Rituximab²¹⁶. La tasa de respuestas globales fue del 40%, con 11% de RC. La mediana estimada del tiempo a la progresión después del tratamiento fue de 18 meses. Los efectos adversos fueron leves-moderados (grados 1 o 2).

-Mantenimiento con Rituximab

También se ha estudiado el papel del mantenimiento con Rituximab en segunda línea en pacientes con enfermedad en recaída o refractarios.

De hecho, los dos primeros grandes estudios fase III de Rituximab en mantenimiento son los del grupo alemán (GLGLSG) y el de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), que se realizaron en pacientes en recaída. En ambos casos se demostró un beneficio neto, en términos de tiempo a la progresión y supervivencia, para aquellos que recibieron tratamiento de mantenimiento con Rituximab.

En el estudio prospectivo fase III del GLGLSG, el mantenimiento tras tratamiento con R-FCM aumentó significativamente la duración de respuestas en el subgrupo de pacientes con Linfoma Folicular recurrente o refractario; la mediana de SLP con Rituximab de mantenimiento no fue alcanzada versus 26 meses en la rama de observación ($p=0,035$)²¹⁷.

En el estudio fase III, EORTC 20981²¹⁸, se incluyeron pacientes con Linfoma Folicular recaído o resistente que hubiesen respondido a tratamiento con CHOP o R-CHOP de inducción (N=334). Se observó que el mantenimiento con Rituximab mejoraba la SLP, 51,5 meses frente a 14,9 meses, en el brazo de la observación tras un mediana de seguimiento de 33 meses. En el seguimiento a largo plazo, 6 años, la mediana de la SLP fue de 3,7 años versus 1,3 años; $p<0,001$ ²¹⁹. Este beneficio fue observado tanto en la rama de inducción de CHOP como en la de R-CHOP. La SG fue superior en el grupo de mantenimiento con Rituximab, con el 85,1% de los pacientes vivos a 3 años frente al 77,1% en el grupo de la observación. La SG a 5 años fue del 74% vs el 64%, respectivamente.

Por tanto, el mantenimiento con Rituximab mejora la duración de la remisión o la SLP en primera línea y también en las recaídas. A día de hoy, no hay estudios que hayan demostrado un aumento significativo de la supervivencia global. Una revisión sistemática ha mostrado mejoría en la SG sólo en pacientes en recaídas o LF refractarios²²⁰. La eficacia ha sido demostrada después de distintos tratamientos de inducción: quimioterapia, rituximab en monoterapia y

quimioinmunoterapia. Han sido estudiados diferentes esquemas y distintas duraciones de tratamiento: Rituximab 375mg/m² cada 2 meses, cada 3 meses, o 4 infusiones semanales cada 6 meses. Ninguno de estos esquemas se ha comparado frente a frente, y la duración óptima del tratamiento de Rituximab de mantenimiento es desconocida aunque la duración más adoptada son 2 años.

Así pues, para los pacientes en remisión tras una segunda línea, una terapia posible es el mantenimiento con Rituximab, una dosis cada 12 semanas durante 2 años. Aunque si el paciente ha progresado en los primeros 6 meses tras el mantenimiento en una primera línea, el beneficio parece ser mínimo.

-Radioinmunoconjugados

Los radioinmunoconjugados también son tratamientos aprobados para pacientes con LF en recaída²²¹. Están indicados para pacientes con LNH de células B, indolentes, no bulky y siempre que la médula ósea esté mínimamente afectada. La tasa de respuestas en esta población es similar con ambos agentes, 60-80%. La mediana de la SLP está en torno a 12 meses, aunque el 20-37% de los pacientes que alcanzan una RC tienen una mediana de tiempo a la progresión de aproximadamente 4 años.

-Radioterapia

El LF es muy sensible a la radioterapia; bajas dosis de RT (por ejemplo, dosis total de 4Gy) se pueden usar como tratamiento paliativo. La tasa de RC es del 57% y la tasa de respuestas globales es del 82%²²².

-Quimioterapia

El régimen de quimioterapia puede ser: CHOP, CVP, Bendamustina, y regímenes que contengan análogos de purinas con o sin Rituximab^{223, 224, 225}.

FLUDARABINA

Los regímenes a base de Fludarabina son una opción para los pacientes que recaen después de un esquema de tratamiento con un fármaco alquilante. Se deberían utilizar con precaución en pacientes muy pretratados o de edad avanzada, debido a la inmunosupresión.

Un estudio fase II, llevado a cabo por M. S. Czuczman y colaboradores²²⁶, en pacientes con LNH indolente sin tratamiento previo y en la recaída, demostró que la combinación de Fludarabina y Rituximab fue bien tolerada, con una tasa de respuestas globales del 90% y un 80% de RC.

BENDAMUSTINA

El agente alquilante Bendamustina ha sido evaluado por J. W. Friedberg y colaboradores, para el tratamiento de los LNH transformados y de los LNH indolentes refractarios a Rituximab²²⁷. Este fármaco ha demostrado actividad en pacientes con recaída de linfomas indolentes, incluyendo aquellos refractarios a otros agentes alquilantes^{228, 229}. Entre septiembre de 2003 y febrero de 2005 se recogieron los datos de 77 pacientes, con una mediana de edad de 63 años: 46 linfomas foliculares, 12 linfomas linfocíticos, 1 linfoma linfoplasmocitoide, 2 linfomas de la zona marginal y 15 linfomas transformados. La mediana de tratamientos previos recibidos fue de 2. De los 76 pacientes tratados, 51 eran refractarios al Rituximab, 18 a la combinación Rituximab-quimioterapia y 5 a la radioinmunoterapia, solo 7 pacientes eran quimioterapia naive. Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de Bendamustina, destacando como toxicidad

principal la trombocitopenia. Un total de 19 pacientes requirieron reducción de dosis durante el estudio, aunque las toxicidades grado 3 o 4 fueron muy infrecuentes. 3 pacientes desarrollaron segundas neoplasias. En cuanto a la eficacia, la tasa de respuestas globales fue del 77% (11 RC, 14 RC no confirmadas, 32 RP). Entre los 15 pacientes con linfomas transformados se registraron 2 RC no confirmadas (13%) y 8 RP (53%). La mediana de duración de la respuesta fue de 6,7 meses (IC 95%, 5,1-9,9) y para los transformados de 2,3 meses (IC 95%, 1,7-5,1). Con una mediana de seguimiento de 26 meses; la SLP fue de 7,1 meses para todos los pacientes, 8,3 meses (IC 95%, 6,6-10,9) para los pacientes con enfermedad indolente y 4,2 meses (IC 95%, 2,7-5,1) para aquellos con transformación histológica.

Bendamustina está aprobado en Estados Unidos para su uso en pacientes con linfoma de células B indolente refractario a Rituximab. En un estudio multicéntrico²³⁰, se evaluó la eficacia y la toxicidad de Bendamustina como agente único en pacientes con linfoma de células B indolente refractario a Rituximab. Los 100 pacientes elegibles recibieron Bendamustina a una dosis de 120mg/m² IV los días 1 y 2 cada 21 días durante 6-8 ciclos. Las histologías fueron linfomas foliculares (62%), linfomas linfocíticos pequeños (21%), y linfomas de la zona marginal (16%). La mediana de tratamientos previos fue de 2, el 36% eran refractarios al tratamiento previo. La tasa de respuestas globales fue del 75%, con 14% de RC y 3% de RC no confirmadas. La mediana de la duración de la respuesta fue de 9,2 meses y la mediana de la SLP fue de 9,3 meses. La toxicidad fue aceptable.

Un grupo de expertos publicó las directrices para la correcta dosificación de Bendamustina cuando se combina con Rituximab, recomendando la dosis de 90mg/m² los días 1 y 2, cada 28 días. Se recomiendan dosis más bajas (por ejemplo, 70 mg/m²) en los ancianos²³¹.

Se estudió la combinación de Bendamustina y Rituximab. En un estudio fase II en pacientes con LNH indolente y linfoma de células del manto en recaída o refractario, la tasa de respuestas globales objetivada fue del 90% y la mediana de la SLP de 24 meses²²⁵. Estos resultados fueron apoyados posteriormente por un estudio fase II llevado a cabo por K. S. Robinson y colaboradores²³². La combinación logró una tasa de respuestas globales del 92% y la mediana de la SLP fue de 23 meses.

En base a los resultados alentadores de estos dos estudios fase II, StiL (Study group indolent Lymphomas) inició 2 estudios aleatorizados fase III; StiL NHL 1-2003 y StiL NHL 2-2003. El estudio StiL NHL 1-2003 se publicó en el año 2013¹⁵⁸ e incluyó pacientes con Linfoma Folicular y linfoma del manto no tratados previamente. La mediana de la SLP fue mayor para B-R que para R-CHOP (69,5 meses vs 31,2 meses), así como la tasa de respuestas completas (40% vs 30%; $p=0,021$).

Recientemente, se han publicado los datos del estudio StiL NHL 2-2003²³³, que tenía como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de Bendamustina o Fludarabina en combinación con Rituximab en pacientes con LNH indolente, en recaída y linfoma de células del manto. 219 pacientes fueron los incluidos en el análisis por protocolo. Con una mediana de seguimiento de 96 meses, la tasa de respuestas globales fue de 82% para el grupo que recibió Bendamustina-Rituximab y 51% para el grupo que recibió Fludarabina-Rituximab, con 40% y 17% de RC. La mediana de la SLP fue de 34,2 y de 11,7 meses, respectivamente. Para los LF, la mediana de la SLP, fue de 54,5 meses, para el grupo de B-R y de 22,9 meses, para el grupo de Fludarabina-Rituximab. Los resultados de seguridad fueron similares en ambos grupos. Luego parece, que la combinación de Bendamustina-Rituximab parece ser mejor opción para estos pacientes con LNH indolente en recaída y linfoma de células del manto.

BORTEZOMIB

La primera experiencia clínica del inhibidor del proteasoma, Bortezomib, en pacientes con LNH indolente y de células del manto se publicó en 2005²³⁴. El Bortezomib se administró en dosis de 1,5mg/m², los días 1, 4, 8 y 11. Los pacientes debían haber recibido no más de tres regímenes de quimioterapia previos, debía haber pasado al menos 1 mes desde el tratamiento anterior, y 3 meses desde la última dosis de Rituximab. De los 24 pacientes evaluables, 10 tenían LF. La tasa de respuestas globales fue del 58%, con una RC y una RC no confirmada. La tolerancia fue buena.

También se comparó la eficacia y seguridad de Rituximab solo o combinado con Bortezomib en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario²³⁵. En este estudio multicéntrico, fase III, los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir Rituximab 375mg/m² los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1, y en el día 1 de los ciclos 2-5, solo o con Bortezomib 1,6mg/m² IV, administrado los días 1, 8, 15, y 22 de todos los ciclos. Se incluyeron 676 pacientes. Después de una mediana de seguimiento de 33,9 meses, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 11 meses en el grupo de Rituximab y de 12,8 meses en el grupo de Bortezomib-Rituximab. La magnitud del beneficio clínico no fue tan grande como se esperaba.

-Trasplante autólogo o alogénico

Se ha estudiado en numerosos ensayos fase II el papel de las dosis altas en aquellos pacientes con linfomas foliculares recurrentes.

En todos ellos se puede decir que con las dosis altas se consigue una mayor SLE frente a los controles históricos tratados con quimioterapia convencional. Sin embargo el momento ideal para efectuar el trasplante no está definido.

De los estudios sobre trasplante autólogo, el liderado por A. S. Freedman y colaboradores²³⁶, es el que cuenta con más seguimiento, con una mediana de 96 meses, logrando una SLE del 42% y una SG del 66% a 8 años. Las altas tasas de respuesta y el aumento de la SLE podrían hacer pensar que ello llevara asociado un aumento de la supervivencia global en este grupo de pacientes; sin embargo, los resultados de los estudios con más seguimiento no son tan convincentes.

Existe tan sólo un estudio fase III (CUP Trial)²³⁷, de escaso poder estadístico, que demuestra beneficio de la quimioterapia intensiva sobre el tratamiento convencional en los pacientes con linfoma indolente en recaída. El ensayo se cerró prematuramente debido a la selección baja (140 pacientes seleccionados de 250 planeados). El diseño consistía en que después de 3 ciclos de quimioterapia tipo CHOP, los pacientes con RP o RC, en total 89, se aleatorizaban a recibir 3 ciclos más de la misma quimioterapia o a recibir dosis altas con purgado de precursores hematopoyéticos o sin purgado. No se obtuvo beneficio en SG, ni en SLE por el purgado del material a infundir. Se obtuvo un beneficio en la SLE a favor de las dosis altas en los 3 brazos, y de la SG también favorable cuando se agrupaban dosis altas frente a convencionales, con una razón de riesgo de 0,4 (IC 95%, 0,18-1,06), con una SG a 4 años del 46% frente al 71%.

En la era del Rituximab, se analizaron las características y el tratamiento de 175 pacientes con Linfoma Folicular del estudio FL2000 que habían progresado a una primera línea de tratamiento²³⁸. Se estudió el impacto del trasplante autólogo de células madre y/o la administración de Rituximab tras la primera progresión. Tras una mediana de seguimiento de 31 meses, las tasas de SG y de SLE a 3 años después de la progresión fueron del 50% y del 72%, respectivamente. La SLE a 3 años de los pacientes tratados de nuevo con Rituximab fue del 52% frente a un 40% de los que no recibieron Rituximab en segunda línea. Hubo una diferencia significativa en la SG a 3 años entre los pacientes que recibieron trasplante autólogo de células madre y los que no: 92% en comparación con 63% (p=0,0003),

respectivamente. En conclusión, este estudio, independientemente de haber recibido Rituximab en primera línea, apoya el trasplante autólogo de células madre, tras una primera recaída en pacientes con LF.

Los alotrasplantes parecen proporcionar menos recaídas que los autólogos, pero a costa de una alta mortalidad relacionada con el procedimiento, que se cifra en cerca del 25% en centros de alta capacitación.

El trasplante alogénico puede curar a un porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada, pero está relacionado con una mortalidad, en relación con el propio tratamiento, del 30%. Está reservado para pacientes jóvenes con LF resistente o recidivado y está condicionado por la disponibilidad de donantes. Parece que con este tipo de trasplante se reduce el número de recaídas, en relación al trasplante autólogo. Pero a pesar de ello, esta ventaja está en parte anulada por la alta mortalidad relacionada con el trasplante alogénico convencional (20-40%), lo que hace que la SG al final sea similar al trasplante autólogo²³⁹.

Un nuevo método de trasplante alogénico que puede demostrar mayor utilidad que el trasplante alogénico convencional es el “minialo” o trasplante alogénico no mieloablativo o de intensidad reducida. Su principal ventaja es la menor toxicidad inmediata, aunque la mortalidad relacionada con el procedimiento sigue siendo muy elevada a largo plazo. Aunque la experiencia publicada es menor, los resultados muestran tasas de supervivencia a 2 años superiores al 50%, siempre en pacientes seleccionados²⁴⁰.

Un análisis reciente retrospectivo de la base de datos del NCCN encontró un aumento significativo en la SG a 3 años para el trasplante autólogo versus el alogénico (87% versus 61%)²⁴¹.

En resumen y en el momento actual, el trasplante autólogo y el alogénico de células hematopoyéticas son controvertido en el LF²⁴². El trasplante autólogo puede ser una terapia apropiada para pacientes tras una segunda o tercera remisión y el trasplante alogénico también puede ser considerado pero para pacientes muy seleccionados. Por tanto deben seguir considerándose un tratamiento experimental y no pueden recomendarse de modo general en la práctica habitual²⁴³.

-Nuevos anticuerpos monoclonales

Se están investigando, en los pacientes diagnosticados de LF, anticuerpos monoclonales dirigidos contra otros antígenos asociados a células B, así como nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20.

El anticuerpo monoclonal anti-CD40 HCD122 tiene una tasa de respuestas globales del 33% en pacientes con LF en recaída²⁴⁴. Este anticuerpo bloquea la unión CD40-CD40 ligando.

Diversos nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20 están siendo evaluados en pacientes con LF refractario a Rituximab.

Estos anticuerpos están siendo diseñados para tener menos reacciones infusionales y mejor citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC)^{245, 246, 247}.

OBINUTUZUMAB

El estudio fase II, GAUGUIN, evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis de Obinutuzumab (GA101), en pacientes con LNH indolente refractario o en recaída.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ocho ciclos de Obinutuzumab (GA101) a dosis de 400mg, los días 1 y 8 del ciclo 1 y también el día 1 de los ciclos 2-8 (400/400 mg) o 1600 mg, los días 1 y 8 del ciclo de 1 y 800 mg el día 1 de los ciclos 2-8 (1600/800 mg). 40 pacientes fueron incluidos, 34 con LF. 38 de los 40 habían recibido previamente Rituximab y 22 de los 40 eran refractarios a Rituximab. La tasa de respuestas globales fue del 55% en el grupo de 1600/800mg (9% RC) y del 17% en el grupo de 400/400mg (no hubo respuestas completas). La tasa de respuestas globales en los pacientes refractarios a Rituximab fue del 50% en el grupo de 1600/800mg. La supervivencia libre de progresión fue de 11,9 meses en el grupo de 1600/800mg y de 6 meses en el grupo de 400/400mg. Los eventos adversos más comunes fueron las reacciones infusionales, objetivadas en el 73% de los pacientes, sólo 2 fueron grado 3-4. Por tanto se concluyó que Obinutuzumab, a dosis de 1600/800mg, tiene actividad, con un perfil de seguridad aceptable en LNH indolente refractario o en recaída²⁴⁸.

También se ha estudiado la seguridad y la actividad de Obinutuzumab (GA101) más quimioterapia en LF en recaída o refractario. Para esto, se ha llevado a cabo un estudio fase 1b, GAUDI (BO21000)²⁴⁹, que exploraba 2 dosis de Obinutuzumab combinado con CHOP o con Fludarabina-Ciclofosfamida (FC) como tratamiento de inducción. 56 pacientes fueron aleatorizados a recibir Obinutuzumab-CHOP (G-CHOP), cada 3 semanas durante 6-8 ciclos u Obinutuzumab-Fludarabina-Ciclofosfamida (G-FC), cada 4 semanas durante 4-6 ciclos. Los pacientes que respondieron al tratamiento recibieron Obinutuzumab de mantenimiento cada 3 meses durante un máximo de 2 años. La tasa de respuestas globales fue del 93% en el grupo de G(400/400mg)-CHOP y del 100% en el grupo de G(1600/800mg)-CHOP. Para G-FC, la tasa de respuestas globales fue del 100% en el brazo de 400/400mg y del 86% en el brazo de 1600/800mg. Las reacciones infusionales grado 1/2 fueron el evento adverso más común. G-FC se asoció con más eventos adversos que G-CHOP. En conclusión parece que la combinación de Obinutuzumab con quimioterapia es factible, con una elevada tasa de respuestas, en pacientes con LF en recaída o refractarios.

En el estudio GAUSS²⁵⁰, un estudio prospectivo y aleatorizado, se comparó la seguridad y eficacia de Obinutuzumab frente a Rituximab en linfoma indolente en recaída. Un total de 175 pacientes con linfoma indolente en recaída no refractarios a Rituximab, fueron aleatorizados a 4 infusiones semanales de Obinutuzumab 1000mg o Rituximab 375mg/m². Los pacientes sin evidencia de progresión de la enfermedad después de la terapia de inducción, recibieron Obinutuzumab o Rituximab de mantenimiento cada 2 meses durante un máximo de 2 años. Entre los pacientes con LF, 149 de los 175, la tasa de respuestas globales parecía mayor con Obinutuzumab que con Rituximab (44,6% vs 33,3%; p=0,08). Un revisión independiente observó una tasa de respuestas similar (44,6% vs 26,7%; p=0.01). Sin embargo, esta diferencia no se tradujo en una mejora en la supervivencia libre de progresión. La incidencia de eventos adversos estuvo equilibrada entre los brazos, con la excepción de las reacciones relacionadas con la infusión y la tos, que fueron más frecuentes en el grupo de Obinutuzumab. En conclusión, Obinutuzumab demostró una tasa de respuestas globales mayor sin diferencias apreciables en la seguridad en comparación con Rituximab. Sin embargo, el beneficio clínico de Obinutuzumab en este contexto sigue sin estar claro y debería ser evaluado dentro de ensayos clínicos fase III.

Recientemente, han sido publicados los resultados del estudio fase III, GADOLIN²⁵¹, que comparaba la eficacia de Obinutuzumab más Bendamustina seguido de Obinutuzumab en monoterapia versus Bendamustina en monoterapia en pacientes con LNH indolente refractario a Rituximab. 413 pacientes fueron randomizados a recibir Obinutuzumab 1000mg (días 1, 8, y 15, ciclo 1; día 1, los ciclos 2-6) y Bendamustina 90mg/m² (días 1 y 2, ciclos 1-6), frente a Bendamustina en monoterapia a dosis de 120mg/m² (días 1 y 2, todos los ciclos). Los pacientes que no progresaban en el grupo de O-B recibieron Obinutuzumab de mantenimiento, a dosis de 1000mg cada 2 meses, durante un máximo de 2 años. La supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor con Obinutuzumab más Bendamustina (no alcanzó la mediana) que con Bendamustina en monoterapia (14,9 meses), p=0,0001. Los eventos adversos grado 3-5 se

produjeron en 132 (68%) de los 194 pacientes en el grupo Obinutuzumab más Bendamustina y en 123 (62%) de los 198 pacientes en el grupo de Bendamustina en monoterapia. Obinutuzumab más Bendamustina seguido de Obinutuzumab de mantenimiento ha mejorado la eficacia respecto a la Bendamustina en monoterapia en los pacientes refractarios a Rituximab con Linfoma no Hodgkin indolente, con una toxicidad manejable, siendo una nueva opción de tratamiento para estos pacientes que han recaído después o que ya no responden al tratamiento con Rituximab. En base a los resultados de este ensayo, la FDA ha aprobado Obinutuzumab para el tratamiento de los LF recaídos o refractarios a Rituximab.

-Pequeñas moléculas

Las kinasas de las células B son dianas terapéuticas lógicas en el LF. Existen 3 inhibidores de kinasas, Idelalisib, PCI-Ibrutinib y R788 cuyas dianas terapéuticas son PI3 kinasa p110 δ , btk y syk, respectivamente. En pacientes con LF recaído/refractario, la tasa de respuestas del Idelalisib²⁵², del Ibrutinib²⁵³ y del R788²⁵⁴ fue del 62%, 27% y 10%, respectivamente.

IDELALISIB

Idelalisib ha sido aprobado recientemente en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con LF resistente a dos líneas de tratamiento previo. La dosis recomendada es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día. Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos tóxicos inaceptables. Un estudio fase II evaluó el uso de Idelalisib en 125 pacientes (mediana de edad 64 años) con LNH indolente (58% LF) que no habían respondido o habían recaído antes de los 6 meses de haber recibido Rituximab más un agente alquilante²⁵⁵. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas previas (rango de 2 a 12), que incluía Ciclofosfamida, Bendamustina, y trasplante autólogo de células hematopoyéticas en 89, 65 y 11%,

respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 9,7 meses. La tasa de respuestas globales fue del 57% (6% de RC) con una mediana de tiempo a la respuesta de 1,9 meses y una mediana de duración de respuesta de 12,5 meses. Las respuestas se observaron en todos los subtipos de linfomas. La mediana estimada de SLP, y de SG fue de 11 meses, y 20 meses, respectivamente. La tasa estimada de supervivencia a un año fue del 80%. Las toxicidades más comunes de todos los grados fueron diarrea (43%), astenia (30%), náuseas (30%), tos (29%), y pirexia (28%). Los efectos adversos severos (grado 3/4) más comunes fueron la neutropenia febril (27%), la elevación de los niveles de aminotransferasa (13%), la diarrea (13%), y la neumonía (7%). La neutropenia febril ocurrió en 4 pacientes (3%). Resultados similares se encontraron en otro estudio fase II multicéntrico de Idelalisib en 64 pacientes adultos con LNH indolente en recaída²⁵⁶.

En ASCO de 2015, se presentaron los datos de un estudio con Idelalisib, en pacientes con LNH indolente refractarios²⁵⁷. La edad media de los pacientes fue 62 años, el 54% tenía una puntuación FLIPI de alto riesgo, el 22% tenía enfermedad voluminosa. La mediana de los tratamientos anteriores fue de 4, el 86% eran refractarios a su tratamiento previo. En el momento del corte de datos la tasa de respuestas globales fue del 56%, incluyendo 10 RC. La mediana de SLP fue de 11 meses. No se alcanzó la mediana de SG. La SG estimada a los 12, 15 y 24 meses fue del 87%, 74% y 68%. Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, tos, pirexia, fatiga y náuseas.

Diversos estudios serán necesarios para ver como se compara Idelalisib con otros tratamientos y evaluar la combinación de Idelalisib con otros fármacos.

En el año 2014, en el congreso anual de la ASH (American Society of Hematology), se presentaron los datos de seguridad y eficacia, tras 4 años de seguimiento, de Idelalisib en combinación con Rituximab (RI), Bendamustina (BI), o ambos (BRI)²⁵⁸. Fueron incluidos 79 pacientes diagnosticados de LNH indolente

recaído/refractario, de los cuales 59 eran LF. La mediana de edad fue de 61 años. Los pacientes tenían una mediana de 3 tratamientos previos. Aproximadamente el 46% eran refractarios a su tratamiento anterior y el 58% eran refractarios a Rituximab. Los eventos adversos más frecuentes (todos los grados/grado 3-4) incluyeron pirexia (54/3), náuseas (44/0), fatiga (43/4), diarrea (39/15), erupción cutánea (38/9), tos (35/0), neumonía (22/19), neumonitis (4/3), neutropenia febril (3/3) y elevación de transaminasas (56/17). La tasa de respuestas globales fue del 81%, 26 pacientes tuvieron una RC (33%). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 32,8 meses, por grupos; 29,7 meses para RI, 32,8 meses para BI y 37,1 meses para BRI. La SLP a los 24 meses fue del 55%, 64% y 71%, respectivamente. La supervivencia global media aún no se había alcanzado. En conclusión Idelalisib en combinación fue bien tolerada, tuvo un perfil de seguridad aceptable, y fue eficaz en esta población de pacientes diagnosticados de LNH indolente recurrente. Están en curso ensayos fase III que evalúan la eficacia de Idelalisib en combinación con R o BR en LNH indolente.

DUVELISIB (IPI-145)

Duvelisib es un inhibidor de PI3K δ y PI3K γ .

Se han publicado los datos de un estudio fase I que evaluaba la seguridad, dosis máxima tolerada (DMT), la farmacocinética, farmacodinámica, y la actividad clínica de Duvelisib administrado de forma continua en ciclos de 28 días²⁵⁹. Se observó actividad clínica en los pacientes con LNH indolente recaído/refractario en todas las dosis evaluadas (15mg a 75mg dos veces al día). En la población evaluable (N=31), la tasa de respuestas globales fue del 65% con 5 RC (25%) (todos LF). El perfil general de seguridad ha sido aceptable. La mayoría de los eventos adversos eran de grado 1-2, reversibles y/o clínicamente manejables. En base a estos resultados prometedores hay varios ensayos clínicos en marcha, fase II y fase III, en monoterapia y en combinación.

IBRUTINIB

En el congreso anual de la ASH del año 2014²⁶⁰, se presentaron los datos preliminares de un estudio fase II de Ibrutinib en monoterapia en LF en recaída/refractario. 40 pacientes con una mediana de 3 líneas previas, 36% refractarios. La tasa de respuestas completas fue del 30%, con una RC. La SLP fue de 9,9 meses. Los eventos adversos más frecuentes fueron: diarrea moderada, rash, fatiga.

-Lenalidomida

El mecanismo de acción exacto de la Lenalidomida es desconocido. Inhibe el crecimiento tumoral, induce la apoptosis, incrementa la actividad de las células mononucleares a nivel de la sangre periférica, provoca la apoptosis y estimula la citotoxicidad mediada por anticuerpo que puede revertir parcialmente la resistencia a Rituximab en algunas líneas celulares²⁶¹.

Se han realizado diversos estudios. En el primer ensayo fase II (NHL-001)²⁶² de Lenalidomida en monoterapia en LNH indolente en recaída/refractario, se administró Lenalidomida oral 25mg una vez al día, los días 1 a 21 de cada 28 días. 43 pacientes fueron evaluables para respuesta y seguridad. La tasa de respuestas globales fue del 23%, incluyendo una RC (7%). El 27% (6 de los 22) de los pacientes con linfoma folicular grado 1 o 2, y el 22% (4 de los 18) con el linfoma linfocítico pequeño respondieron al tratamiento. La mediana de la SLP para todo el grupo fue de 4,4 meses. Los eventos adversos fueron predecibles y manejables.

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio por P. H. Wiernik y colaboradores, el NHL-002, donde se incluyeron un total de 49 pacientes, siendo la histología más frecuente el LBDCG (53%)²⁶³. 3 de los pacientes presentaban una transformación histológica y 1 de ellos consiguió alcanzar una respuesta parcial

(33%). Para toda la población la duración estimada de la respuesta fue de 6,2 meses y la mediana de la SLP fue de 4 meses.

El estudio NHL-003²⁶⁴ se llevó a cabo entre los años 2006 y 2008 con 217 pacientes que recibieron Lenalidomida a dosis de 25 mg días 1-21 en ciclos de 28 días. Se incluyeron distintas histologías: 108 LBDCG (49,8%), 57 linfomas del manto (26,3%), 33 linfomas transformados (15,2%) y 19 linfomas foliculares grado 3 (8,8%). La tasa de respuestas globales para toda la población fue del 35% (IC 95%, 29,1-42,2). La mediana de la SLP para la población global fue de 3,7 meses (IC 95%, 2,7-5,1), pero entre los 77 pacientes que respondieron a la terapia, la mediana de duración de la respuesta fue de 10,6 meses (IC 95%, 7-NA). Los pacientes con LBDCG tuvieron la SLP más baja con 2,7 meses, por el contrario, los pacientes con linfoma transformado tuvieron una mediana de SLP de 5,4 meses y una mediana de duración de respuesta de 12,8 meses. En cuanto a la seguridad, el 53,9% de todos los pacientes precisaron una reducción de dosis o interrupción del tratamiento. Las principales razones fueron neutropenia (56%) y trombocitopenia (31%).

En cuanto al uso de Lenalidomida combinada con Rituximab, M. Wang y colaboradores presentaron en el año 2013 los datos de su estudio, en el que incluían pacientes con Linfoma Folicular, LBDCG y transformados²⁶⁵. Este estudio fase II incluyó 45 pacientes: 32 con LBDCG, 4 con LF y 9 con linfoma transformado. Se administró Lenalidomida 20mg oral días 1-21 con 375 mg/m² de Rituximab día 1, en ciclos de 28 días. La tasa de respuestas fue de 25% para LF (25% RP), 28% para LBDCG (22% RC y 6% RP) y 56% para linfomas transformados (33% RC y 23% RP). Los datos para toda la población en cuanto a duración de las respuestas fueron de 10,2 meses. En cuanto a la mediana de la SLP fue de 2 meses para LF, 2,8 meses para LBDCG y 4,3 meses para linfomas transformados. Con una mediana de seguimiento de 24,6 meses, los datos de SG fueron de 25,6 meses para LF, 10,2 meses para LBDCG y 11,5 meses para linfomas transformados. Estos resultados

como destacan sus autores son prometedores sobre todo para el subgrupo de pacientes con transformación histológica, aunque se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

Otro fase II evaluó la seguridad y eficacia de Lenalidomida en combinación con Rituximab en pacientes LNH indolente en recaída/refractario²⁶⁶. Se incluyeron 30 pacientes, 27 de los cuales fueron evaluables para la respuesta. La tasa de respuestas globales fue del 74%, 44% RC. Los 13 pacientes refractarios a Rituximab tuvieron una tasa de respuestas globales de 61,5% y 77% en los 22 pacientes con Linfoma Folicular. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 12,4 meses. Estos datos sugieren que la combinación de Lenalidomida con Rituximab puede producir respuestas duraderas con toxicidad aceptable en pacientes con LNH indolente.

En un estudio fase II²⁶⁷, 91 pacientes con LF en recaída o refractario fueron randomizados a Lenalidomida o a Lenalidomida-Rituximab. La adición de Rituximab mejoró la tasa de respuestas (76% versus 53%) y la mediana de tiempo a la progresión (2 versus 1,1 años) pero no mejoró la supervivencia. Los efectos adversos severos (grado 3-4) más comunes fueron la neutropenia (20%), la astenia (13%) y el rash (4%). La trombosis ocurrió en 9 de los 91 pacientes.

Lenalidomida con Rituximab ha demostrado altas tasas de respuestas en estudios fase II, pero es preciso un estudio fase III para demostrar superioridad frente a Rituximab solo²⁶⁸.

-Tratamiento en la transformación histológica

Con el transcurso del tiempo, una proporción de pacientes con Linfoma Folicular presentará una transformación a formas histológicas más agresivas. Es difícil de cuantificar exactamente el porcentaje de pacientes en los que ocurre esto, pero las series más importantes calculan que alrededor del 26-60%. El pronóstico de estos pacientes a corto plazo es muy malo, con una supervivencia mediana de 11-28 meses. La tendencia es a tratarlos de manera similar a los linfomas agresivos de novo. Los estudios con dosis altas en linfomas foliculares recaídos son pocos e incluyen un escaso número de pacientes. Según los datos del Registro Europeo de Trasplante de Médula Ósea²⁶⁹, la SLE a 5 años en 50 pacientes fue del 30%, si se consideraba sólo aquellos con enfermedad quimiosensible, era del 69%, sin supervivientes a largo plazo entre los pacientes quimiorresistentes.

En la era pre-Rituximab la supervivencia para pacientes con transformación histológica en muchas series fue extremadamente pobre con una mediana de supervivencia de 1-2 años²⁷⁰.

La supervivencia depende de la situación de la enfermedad, la tasa de SG a 5 años es del 66% para una transformación con enfermedad limitada y del 19% si lo hace como enfermedad avanzada ($p < 0,0001$)²⁷¹.

Las opciones de tratamiento incluyen, quimioterapia con o sin Rituximab, autotrasplante o trasplante alogénico o radioinmunoconjugados.

Los resultados del tratamiento de los pacientes con transformación histológica tratados con regímenes para LBDCG como CHOP son pobres.

Un estudio de The Stanford University Medical Center, llevado a cabo por A. R. Yuen y colaboradores, recogió datos acerca de la radioterapia sobre campo afecto y parece que podría beneficiar a pacientes con áreas transformadas muy delimitadas, alcanzando RC de hasta el 70%²⁷².

No existe un tratamiento estándar para los linfomas transformados, la elección de la terapia depende más de los tratamientos previos. No existen estudios prospectivos comparativos y muchas de las series publicadas están hechas en la era pre-Rituximab. La adicción del Rituximab a la Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona (CHOP) ha mejorado la supervivencia en los linfomas B difusos aunque estos estudios excluían las histologías transformadas. El impacto del Rituximab en la supervivencia de los pacientes con transformación histológica comparado con los LBDCG de novo no está claro aunque a día de hoy cada vez existen más estudios que han demostrado que la quimioterapia con Rituximab mejora la supervivencia de los pacientes comparado con las series históricas.

En el año 2007, A. J. Al-Tourah y colaboradores, estudiaron de forma retrospectiva una serie de 108 pacientes, Rituximab naive, con linfoma transformado, identificados de la base de linfomas de la British Columbia²⁷³. Ellos registraron una supervivencia a 5 años tras tratamiento con CHOP-like de 33% versus un 61% en aquellos tratados con R-CHOP ($p=0,001$). Posteriormente, D. Tan y colaboradores, en el 2008, también estudiaron de forma retrospectiva el pronóstico de los linfomas foliculares, tras la transformación histológica, recogidos de la base de datos de The Stanford University entre los años 1960 y 2003²⁷⁴. Identificaron 190 pacientes con biopsia que confirmaba una transformación, de un total de 1.333 pacientes con Linfoma Folicular grado 1 o 2. La mediana de la SG se incrementaba de 1,3 años en la época de 1960-1975 a 3,3 años en la era de 1997-2003 ($p=0,004$). Los pacientes tratados con Rituximab ($N=42$) tenían supervivencias globales mayores tras la transformación ($p=0,0001$).

En un estudio reciente se compara la supervivencia de pacientes con Linfoma Folicular transformado tratados con trasplante autólogo o sólo con quimioterapia²⁷⁵. Es un análisis retrospectivo de pacientes, tratados entre los años 1994 y 2009, recogiendo los datos de 105 pacientes, 24 tratados con trasplante tras su primera remisión y 81 tratados sólo con quimioterapia. Comparado con el grupo de trasplante, los pacientes tratados con quimioterapia sólo eran mayores (mediana de edad de 62 versus 55 años, $p=0,003$) y tenían índices de IPI mayores ($p=0,001$). En el momento de la transformación 72% de los pacientes recibieron CHOP (N=7) o R-CHOP (N=69). 22% (N=23) recibieron terapias basadas en platino como ESHAP o ICE con o sin Rituximab. 86% de los pacientes recibieron Rituximab como terapia inicial para el linfoma transformado, incluyendo 88% de los del grupo del autotrasplante y 85% de aquellos tratados sólo con quimioterapia. En el grupo del trasplante la SLP a 2 y 5 años fue del 54% y 42%, mientras que la SG a 2 y 5 años fue del 88% y 74%. En el grupo de pacientes tratados sólo con quimioterapia, la SLP a 2 y 5 años fue del 57% y 30% y la SG a 2 y 5 años del 75% y 63%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con autotrasplante en primera remisión versus aquellos tratados sólo con quimioterapia. Los datos positivos de esta serie pueden deberse justamente a que los estudios publicados previamente no reflejan la práctica actual de añadir Rituximab a los regímenes de quimioterapia. Este estudio, no apoya el uso de autotrasplante para todos los pacientes con linfoma transformado tras remisión, aunque es una opción razonable para pacientes seleccionados, como aquellos tratados con múltiples líneas de quimioterapia.

También existen otros estudios que han comparado la supervivencia entre pacientes con linfoma transformado versus LBDCG de novo tratados con R-CHOP²⁷⁶. En esta serie, se recogen datos de 317 pacientes diagnosticados, entre enero de 2002 y diciembre de 2010. Todos los pacientes habían sido tratados con R-CHOP, con una mediana de 6 ciclos y un seguimiento de 31,4 meses. 60 pacientes tenían un linfoma transformado (19%) y 257 tenían un linfoma B difuso de novo (81%). Entre los pacientes con transformación histológica, un 85% tenía

confirmación histológica y el 15% restante había sido diagnosticado en base a criterios clínicos. 231 pacientes alcanzaron respuesta completa (73%) sin diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de novo (N=192, 75%) y los transformados (N=39, 65%) ($p=0,25$). También fue similar entre los dos grupos la tasa de recaídas (20 vs 15%, $p=0,66$). La SG a 2 y 5 años fue de 82 y 72% respectivamente, sin que la transformación histológica fuese un predictor de supervivencia (HR 1.2; IC 95%, 0.7-2.2; $p=0,45$). La SLP a 2 y 5 años fue del 72 y 62% con una mediana de tiempo a la progresión para los linfomas transformados de 21,1 meses y de 28,2 meses para los LBDCG de novo. Así, el pronóstico tras el tratamiento con R-CHOP para pacientes con linfoma transformado y mínima exposición a quimioterapia para enfermedad indolente es el mismo que los LBDCG de novo.

De forma similar a este estudio, existen series que recogen los datos de pacientes con Linfoma Folicular transformado que no han recibido Rituximab previo, que presentan tasas de SG a 5 años del 62%, con medianas de SG de 86 meses y SLP de 56 meses, lo que marca una clara mejoría con respecto a los datos históricos que mostraban tasas de SG a 5 años del 33% para pacientes tratados sólo con CHOP. Así, se puede concluir, que los pacientes con transformación histológica naive de Rituximab pueden recibir tratamiento con R-CHOP con excelentes resultados, reservando consolidaciones con trasplantes para situaciones posteriores ²⁷⁷.

Si los pacientes han recibido previamente antraciclina, una opción de tratamiento sería un régimen de rescate con Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido combinado con Rituximab²⁷⁸.

Los datos actuales sobre la quimioterapia de altas dosis con trasplante autólogo nos indican que la eficacia para pacientes con LF transformado es limitada. A finales de la década de los noventa, la mayoría de los estudios incluían

pocos pacientes y la mediana de seguimiento era variable. También influía que muchos estudios estaban hechos en la era pre-rituximab, aún así, se sugería un potencial beneficio del trasplante autólogo sobre todo para una proporción de pacientes que presentaba supervivencias más prolongadas.

Entre los primeros estudios cabe destacar el publicado por H. C. Schouten y colaboradores en el año 1989, donde se recogían datos de 10 pacientes con transformación histológica, de una población total de 18 pacientes con Linfoma Folicular tratados desde 1983 a 1988²⁷⁹. De los 8 pacientes con Linfoma Folicular, 7 permanecían en respuesta completa tras el trasplante mientras que de los 10 con transformación histológica, solo 1 permanecía vivo y en RC. La mediana de supervivencia fue de 2 meses, con un 70% de muertes en relación con el tratamiento.

Posteriormente, A. S. Freedman y colaboradores, presentaron los datos de una cohorte de 69 pacientes con Linfoma no Hodgkin de bajo grado en recaída o sin alcanzar respuesta completa tras tratamiento con quimioterapia, de los cuales 18 presentaban una transformación histológica²⁸⁰. Los pacientes con transformación histológica presentaban una mediana de edad de 43 años e histología de linfoma B difuso de célula grande. Se alcanzaron RC en 10 de los 18 pacientes previamente al trasplante y estos pacientes se siguieron durante más de 2 años. No se encontraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad a 2 años entre los transformados y los no transformados ($p=0,2$).

J. W. Friedberg y colaboradores, aportaron los resultados obtenidos en 27 pacientes con transformación histológica. 11 de estos pacientes tuvieron una recaída y 4 desarrollaron mielodisplasia o una leucemia aguda. 12 pacientes seguían en remisión completa a los 36 meses²⁸¹.

J. M. Foran y colaboradores, recogieron una serie de 27 pacientes con transformación histológica tratados con altas dosis de Ciclofosfamida e irradiación corporal total y posterior trasplante autólogo de médula ósea (24 pacientes) o de células progenitoras circulantes (3 pacientes) desde los años 1985 a 1996²⁸². Con una mediana de seguimiento de 2,4 años, 17 de los 27 pacientes estaban vivos y 14 permanecían en remisión. La mediana de supervivencia fue de 8,5 años.

Existen otros estudios con datos similares; uno de ellos el publicado por M. Sabloff y colaboradores, en el año 2007, donde se recoge la experiencia durante 15 años en trasplante autólogo para linfomas foliculares tanto transformados (LF-T) como no transformados (LF-NT)²⁸³. Recoge los datos de pacientes tratados en el hospital de Ottawa, desde junio de 1990 a diciembre del año 2000, con Linfoma Folicular recaído agresivo y transformado. De un total de 138 pacientes, 23 pacientes presentaban un linfoma transformado. La mediana de seguimiento fue de 7,7 años para los no transformados y 7,6 años para los transformados. La mediana de SLP y SG para los LF-NT a 10 años fue de 46% y 57% respectivamente, mientras que a 5 años para los LF-T fue de 25% y 56%, las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para la SLP ($p=0,007$). La mediana de SG desde el diagnóstico fue de 16 y 11 años para LF-NT y LF-T. Las toxicidades tardías, sobre todo otros tumores o mielodisplasias post-trasplante fueron de 7% para los LF-NT y del 18% para los LF-T. En cuanto a las recaídas, 43 de los 115 (37%) pacientes con LF-NT y 17 de los 23 (74%) con LF-T recayeron tras el trasplante con una mediana de 1,3 y 0,9 años respectivamente.

Teniendo en cuenta las altas tasas de recaída algunos investigadores han estudiado el efecto del trasplante alogénico versus el autólogo. En el año 2008, K.M Ramadan y colaboradores, presentaron en el congreso anual de la ASH, los datos de una serie de 40 pacientes con Linfoma Folicular transformado²⁸⁴. La tasa de SG a 2 y 5 años con trasplante alogénico era de 45% y 33%, con una SLE de 38% y 29%. Estos resultados fueron significativamente inferiores a los obtenidos con el

trasplante autólogo en la misma institución, probablemente por la alta tasa de muerte registrada en el trasplante alogénico en relación con el procedimiento (35% vs 10% a 5 años). Además se vió que el riesgo de recaída a 5 años no era diferente entre los dos tratamientos. Este estudio demostró que, puesto que la tasa de recaída es similar y la tasa de mortalidad es mayor para el trasplante alogénico, el trasplante autólogo es superior para pacientes con linfoma transformado.

Recientemente, se ha publicado una serie de pacientes con linfoma transformado del grupo canadiense (Canadian Blood and Marrow Transplant Group)²⁸⁵ en el que se intenta determinar si el trasplante autólogo o el alogénico mejoran la supervivencia de los pacientes frente el tratamiento de quimioterapia-Rituximab (R-QT). Es un estudio multicéntrico y retrospectivo de pacientes con transformación histológica que fueron tratados con auto o alotrasplante desde el año 1994 al año 2010 en varios centros de Canadá. Entre esas fechas un total de 391 pacientes fueron diagnosticados de transformación histológica, al final, la cohorte objeto del estudio consistió en 172 pacientes: 22 (13%) tratados con alotrasplante, 97 (56%) con autotrasplante y 53 (31%) con Rituximab-quimioterapia (R-QT). La mediana de edad fue de 44 años (de 29 a 53 años) para pacientes con trasplante alogénico, 51 años (29-62 años) para pacientes con autotrasplante y 53 (28-64 años) para pacientes con Rituximab-quimioterapia. La mediana de edad a la transformación fue 48 años para aquellos tratados con alotrasplante, 55 años para los de autotrasplante y 57 años para Rituximab-quimioterapia, con una proporción estadísticamente significativa de pacientes mayores de 60 años en el grupo R-QT ($p=0,005$). Con una mediana de seguimiento de 7 años, la SG a 5 años para todos los pacientes fue de 61% sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de tratamiento ($p=0,24$). La SLP a 5 años fue del 48% para toda la cohorte. Analizando por separado los datos de los pacientes trasplantados, la SG a 5 años para el autotrasplante fue de 57% y 45% para el alogénico ($p=0,12$) y la SLP a 5 años del 45% para el alogénico y del 55% para el autotrasplante ($p=0,52$). La mortalidad en relación con el trasplante fue de 23% para alo y 5% para el autotrasplante. Una de las principales

limitaciones de este estudio es que no es randomizado y que los grupos no estaban balanceados, particularmente en lo que se refiere a la mayor presencia de pacientes mayores en el grupo de R-QT. De todas formas, los autores concluyen, que pacientes seleccionados con transformación histológica pueden beneficiarse del autotrasplante, porque aumenta la SG frente al tratamiento de Rituximab-quimioterapia, aunque es un beneficio modesto. El trasplante alogénico podría ser considerado en situaciones en las que no pueden obtenerse células para el autotrasplante o con estrategias encaminadas a reducir las muertes en relación con el procedimiento. Este artículo suscitó críticas, porque como hemos comentado, los grupos no estaban balanceados (diferencias de edad), y porque había más pacientes quimioterapia-naive en el grupo de Rituximab-quimioterapia (32%) frente al de autotrasplante (16%), dando todo ello las posibles discrepancias entre el análisis general y el multivariante²⁸⁶.

Existe otro estudio posterior del CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) que incluye una población mixta de pacientes con Linfoma Folicular transformado²⁸⁷. Entre los 108 pacientes incluidos en su serie que reciben trasplante autólogo, el 61% ha recibido 3 o más terapias previas y sólo el 28% fue tratado con Rituximab. La SLP a 5 años, en esta serie, fue del 35%.

Como se ha descrito anteriormente, en estudios recientes como el de A. E. Jackson y colaboradores, en el año 2014²⁷⁵, se han obtenido datos similares en cuanto a SG y SLP entre pacientes tratados con quimioterapia o trasplante por lo que esta terapia puede ser una opción en pacientes jóvenes y seleccionados.

Cabe destacar como resumen, que muchos de estos estudios son pequeños y heterogéneos en términos de criterios de inclusión, definición de transformación y momento de llevar a cabo el trasplante autólogo. Mientras que en algunos, el trasplante se lleva a cabo con enfermedad residual o en situación de quimio-

resistencia (C. D. Williams y colaboradores²⁶⁹) otros tratan sólo a pacientes con mínima enfermedad residual (J. M. Foran²⁸², A. Berglund²⁸⁸ o J. W. Friedberg²⁸¹ y colaboradores). También varían las tasas de RC registradas tras el trasplante, del 40 al 100% con supervivencias a 5 años del 33 al 81%. Tampoco está claro si la SLP alcanza un plateau tras el tratamiento (J. M. Foran, C. I. Chen²⁸⁹ o C. D. Williams) o no (A. Berglund, J. W. Friedberg o M. Sabloff²⁸³). Existen por último discrepancias sobre si los resultados de SG y SLP entre pacientes con linfomas transformados y no transformados (LF o LBDCG de novo) son distintos; algunos estudios como los de A. Berglund y C. D. Williams recogen datos similares entre las dos series con el mismo tratamiento, mientras que C. Andreadis²⁹⁰ sugiere datos peores para pacientes con transformación histológica.

Otra de las alternativas disponibles para el tratamiento de las recaídas con transformación histológica, con indicación aprobada, es la radioinmunoterapia que ofrece más del 50% de respuestas, aunque con una tasa de remisiones completas inferior al 15%.

Existen varios estudios que han demostrado eficacia para el tratamiento del linfoma transformado.

En el año 2000, J. M. Vose y colaboradores, publicaron un estudio multicéntrico, fase II, en el que se evaluaba la eficacia y seguridad de I¹³¹ Tositumomab en pacientes con linfoma de bajo grado recaído/refractario o linfoma transformado²⁹¹. Los pacientes recibieron primeramente una dosis de 35 mg (5mCi) de Tositumomab y posteriormente una dosis terapéutica de 75 cGy dosis total corporal 7-14 días tras la dosis dosimétrica. Se trataron un total de 45 pacientes, 10 con linfoma transformado, con tasas de respuestas globales del 57%, siendo del 60% para los pacientes con transformación histológica. La mediana de duración de respuesta para toda la serie fue de 9,9 meses y para los transformados de 12,1 meses. El 32% de los pacientes alcanzó RC, siendo en el grupo de

transformados del 50%. La mediana de duración de la respuesta en los pacientes con RC fue de 19,9 meses, en pacientes con transformación histológica de 14,3 meses.

Posteriormente, M. S. Kaminski y colaboradores publicaron los datos de 60 pacientes, registrados entre los años 1996 y 1998, que presentaban linfoma refractario o transformado y que fueron tratados con quimioterapia y posteriormente con Tositumomab²⁹². Las tasas de respuestas fueron del 28% tras la quimioterapia y del 65% tras el Tositumomab. Para los pacientes transformados la tasa de respuestas fue del 39% con una duración mediana de respuesta de 13,9 meses. Cabe destacar que la tasa de RC en esta subpoblación fue del 13% (20% para todos los pacientes) y que con una mediana de seguimiento de más de 47 meses todavía no se había alcanzado una mediana de duración de respuesta para pacientes con RC.

Un estudio fase III randomizado comparó en el año 2002 el uso de Y⁹⁰ Ibritumomab con Rituximab en 143 pacientes con Linfoma Folicular recaído/refractario o transformado²⁹³. Los pacientes recibieron una dosis de Y⁹⁰ Ibritumomab de 0.4 mCi/kg o Rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis. El grupo de la radioinmunoterapia fue pretratado con 2 dosis de rituximab (250 mg/m²). Para toda la serie, las tasas de respuestas fueron del 74% (15% respuestas completas y 59% parciales). Para el subgrupo de los 13 pacientes con linfoma transformado, 9 recibieron la radioinmunoterapia y la tasa de respuestas fue del 56% (5 pacientes). El tiempo hasta la progresión para toda la serie fue de 6,8 meses y 8,7 meses para los respondedores.

En el año 2004 A. J. Davies y colaboradores, presentaron los datos de un estudio fase II en el que se evaluaba la eficacia y seguridad en I¹³¹ Tositumomab tras la primera o segunda recaída de linfoma indolente o transformados²⁹⁴. Entre julio de 1998 y febrero de 2001 se reclutaron 41 pacientes que recibieron al menos

la dosis dosimétrica de I¹³¹ Tositumomab. La mediana de edad de la población fue de 59 años y la mediana de seguimiento fue de 3 años (3,6 años para los respondedores). Este estudio incluía 7 pacientes con transformación histológica. Para la serie general hubo un 76% de respuestas: 20 pacientes (49%) con RC y 11 pacientes (27%) con RP. Para los pacientes con transformación histológica, la tasa de respuestas fue del 71%: 2 pacientes RC (29%), 3 RP (43%). La mediana de duración de la respuesta en este subgrupo fue del 41%, no registrándose para los pacientes con RC, ya que seguían en remisión a los 2,6 y 4 años tras el tratamiento.

Por todos los datos anteriormente expuestos, la FDA aprobó el uso de I¹³¹ Tositumomab en pacientes con Linfoma Folicular recaído o refractario o con transformación histológica. En el año 2005, R. I. Fisher y colaboradores, integraron los datos de los 5 principales estudios que llevaron a esta aprobación²⁹⁵. El número total de pacientes fue de 250, de ellos 71 con linfoma transformado. Los pacientes habían sido tratados con una mediana de 4 líneas previas (1-13) y el 50% no habían respondido al último régimen administrado (quimioterapia o Rituximab). Para toda la población la mediana de seguimiento fue de 41,5 meses, con tasas de respuestas y RC de 56% y 30% respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue de 45,8 meses, la mediana de duración de respuesta para los pacientes con RC no había sido alcanzada.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

- HIPÓTESIS 1

La supervivencia de los pacientes con LF se ha modificado en los últimos años debido a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas, en especial, del Rituximab.

- HIPÓTESIS 2

Pacientes con supervivencias superiores a 10 años, desde el diagnóstico, se pueden considerar curados de la enfermedad.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Evaluar los resultados clínicos de los pacientes con LF incluidos en el Registro del grupo GOTEL y tratar de establecer el posible impacto de las diferentes estrategias terapéuticas introducidas en las últimas décadas.

Para ello, analizaremos la supervivencia global de esta serie multicéntrica y la influencia en la misma de la introducción del Rituximab.

- Conocer si los factores pronóstico considerados estándar siguen siendo válidos en el momento actual.

- Conocer las causas de muerte, cuáles fueron debidas al tumor primario, a otros segundos tumores o a otras causas.

- Estudiar si existe un plateau en la supervivencia global, que pruebe la hipótesis de curación de aquellos pacientes diagnosticados de LF que tienen la misma supervivencia que la población general.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio, aquellos pacientes del Registro de Linfomas Foliculares diagnosticados y tratados, entre 1980 y 2013, en los Servicios de Oncología de 18 hospitales españoles.

Este registro contiene información demográfica y clínico-patológica de los pacientes, así como de factores pronóstico, tipos de tratamiento y resultados del tratamiento.

La aprobación para este estudio prospectivo multicéntrico se obtuvo del Comité de Ética de la Investigación Local y del Comité para la Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Las características registradas fueron: el sexo, la edad, el grado histológico (I, II, III, IIIa, IIIb, variante centrofolicular cutáneo, variante centrofolicular difuso), el origen (nodal o extranodal), la hemoglobina, la LDH, la β 2-microglobulina, el FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) y el estadio, siendo los pacientes estadiados de acuerdo al sistema de estadificación de Ann Arbor (I, II, III, IV). Se registró el ECOG (0, 1, 2, 3, 4), la afectación o no de la médula ósea, la presencia o no de masa bulky, la presencia o no de síntomas B. Se incluyeron también el número de localizaciones extranodales, la infección por el VIH, el tipo de tratamiento (QT con antraciclinas, QT sin antraciclinas, QT con antraciclinas y Rituximab, QT sin antraciclinas y con Rituximab, Rituximab en monoterapia, cirugía, observación), si ha recibido RT o TASPE, si ha presentado transformación y de que tipo (Linfoma B difuso de célula grande, MALT, Linfoma de Hodgkin, Linfoma B de células del manto, Burkitt like, Linfoma T periférico de alto grado

angiocéntrico, Linfoma Folicular de alto grado, desconocido), y las causas de muerte (si es por el tumor primario, por un segundo tumor o por otras causas).

Los pacientes incluidos debían tener diagnóstico histológico por escrito de Linfoma Folicular.

- Grado histológico

La clasificación del grado histológico se hizo de acuerdo a la clasificación de la OMS¹⁰, que establece una subdivisión de los linfomas foliculares en tres categorías, siguiendo el criterio establecido por Mann y Berard⁵⁷, modificado por el grupo de patólogos del NCI⁵⁸.

- Estadio Ann Arbor

Los pacientes debían contar con una adecuada estadificación siguiendo la clasificación de Ann Arbor, modificada en Cotswolds^{71, 72}

- Criterio de masa voluminosa (bulky):

Se hizo distinción entre aquellos pacientes que presentaron masa voluminosa al diagnóstico y los que no. Definiéndose masa bulky, cualquier masa ganglionar igual o superior a 7 cm, medible por exploración física o por medios de imagen.

En mediastino (radiografía de tórax) se consideró masa bulky cuando el diámetro máximo de la masa fue igual o superior a 1/3 del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6.

- Síntomas:

Se describió la presencia o ausencia de síntomas B al diagnóstico, considerándose como síntomas B, la fiebre, la sudoración nocturna, y la pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos.

En la clasificación de estadios de Ann Arbor, modificada en Cotswolds, se indica como:

A: asintomáticos

B: síntomas B

- FLIPI

El FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)⁸⁹ se calculó basándose en la presencia o ausencia de los siguientes factores pronóstico: edad (<60 años o ≥60 años), estadio Ann Arbor (I-II vs III-IV), número de áreas ganglionares afectadas (≤4 vs >4), niveles de hemoglobina (≥12g/dl vs <12g/dl), niveles séricos de LDH (normales versus elevados).

- ECOG

Se valoró el estado general del paciente al diagnóstico y se midió mediante la escala de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)²⁹⁶.

La escala consta de cinco categorías que van desde 0, actividad normal sin limitaciones, a 5, exitus. La categorización de los pacientes se realiza de acuerdo a la limitación en la movilidad, las actividades del paciente y la sintomatología del cáncer (Tabla 16).

Tabla 16. Escala Funcional ECOG/OMS (*Zubrod y cols., 1960*)

0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación en las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a vida cama-sillón más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado la mayor parte del día.
5	Exitus.

La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se definieron según los criterios del NCI (National Cancer Institute).

Se consideró la supervivencia global (SG) como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, hasta la fecha de la muerte o último día de conocimiento de su estado como vivo. Los pacientes que o bien se había perdido su seguimiento, o el día de fin de estudio estaban vivos, se consideraron censuras.

Hemos considerado la supervivencia libre de progresión (SLP) como el período de tiempo desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.

El seguimiento de los pacientes después del diagnóstico se dió por finalizado el 31 de Diciembre de 2013 para los supervivientes, en la fecha de la muerte, o en la fecha del último seguimiento.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

El 27 de Noviembre de 2002, en Madrid, se constituye la Asociación denominada Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas (GOTEL), que se acoge a lo dispuesto en la Ley orgánica 1/2.002 del 22 de marzo, reguladora del derecho de Asociación, y al amparo de lo dispuesto en el artículo 22 de la Constitución, careciendo de ánimo de lucro.

Es un grupo cooperativo formado por 51 Servicios de Oncología Médica en España, encuadrado en la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Se puede encontrar información de la estructura, objetivos, actividades de investigación y centros participantes del grupo GOTEL en su página web www.grupolinfomas.es.

Los cuatro objetivos principales del GOTEL son:

-Promover el desarrollo de los medios terapéuticos idóneos, con su investigación a todos los niveles: biológico, experimental y clínico.

-Procurar la coordinación de estos medios de forma armónica y complementaria.

-Estimular la uniformidad de criterios para el tratamiento de las diferentes formas histológicas de las neoplasias linfoides.

-Colaborar en la divulgación a la población general de conocimientos acerca de la naturaleza de estas enfermedades.

Dentro de las actividades científicas del Grupo GOTEL están el registro nacional de neoplasias linfoides y el registro de Linfomas Foliculares.

La base de datos del Grupo GOTEL se trata de una base centralizada donde se registran todos los casos nuevos de linfomas diagnosticados en los diferentes hospitales que componen el grupo¹⁴. Se trata de un registro, no de un estudio poblacional.

En cuanto al registro de Linfomas Foliculares se han registrado 1178 pacientes diagnosticados de Linfoma Folicular y tratados en los Servicios de Oncología de 18 hospitales españoles, entre los años 1980 y 2013.

2.1. CENTROS PARTICIPANTES

Andalucía

-Sevilla

Hospital Universitario Virgen de La Macarena:

Dr. Luis de la Cruz Merino

-Málaga

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga:

Dra. Cristina Quero Blanco

Hospital Costa del Sol, Marbella:

Dr. Antonio Rueda Domínguez

Aragón

-Zaragoza

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa:

Dr. Álvaro Sáez-Cusi

Canarias

-Las Palmas

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín:

Dr. David Aguiar Bujanda

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria:

Dr. Delvys Rodríguez Abreu

-Tenerife

Hospital Nuestra Señora de La Candelaria:

Dr. Manuel Morales

Hospital Universitario de Canarias:

Dra. Marta Llanos Muñoz

Castilla La Mancha

-Toledo

Hospital Virgen de la Salud:

Dr. Miguel Ángel Cruz Mora

Cataluña

-Tarragona

Hospital Universitario San Joan de Reus:

Dr. Josep Gumà Padró

Comunidad de Madrid

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid:

Dr. Mariano Provencio

Hospital Universitario Gregorio Marañón:

Dra. Pilar Sabín

Comunidad Valenciana

-Alicante

Hospital General Universitario de Elche:

Dra. Natividad Martínez Banaclocha

-Valencia

Hospital Universitario La Fe:

Dr. José Gómez Codina

Hospital General Universitario de Valencia:

Dra. Ana Blasco Cordellat

Instituto Valenciano de Oncología:

Dr. Javier Lavernia

Galicia

-Pontevedra

Complejo Hospitalario de Pontevedra:

Dr. Francisco Ramón García-Arroyo

Murcia

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca:

Dra. Ana Barceló Cárceles

2.2. FICHA DE REGISTRO

La hoja de recogida de datos fue la siguiente:

F. Registro de Linfoma Folicular

*Obligatorio

Iniciales *

Nº de Historia *

Fecha de diagnóstico *

Día ▾	Mes ▾	2017 ▾	31
-------	-------	--------	----

Fecha de nacimiento *

Día ▾	Mes ▾	2017 ▾	31
-------	-------	--------	----

Sexo *

Varón

Mujer

Centro *

HISTOLOGÍA REAL / OMS

LINFOMA FOLICULAR

- Grado I
- Grado II
- Grado III
- Grado IIIa BAJO GRADO
- Grado IIIb
- Variante Centrofolicular cutáneo
- Variante Centrofolicular difuso

Estadio Ann Arbor *

- I
- II
- II
- IV

Edad *

- Mayor de 60
- 60 o menor

Nivel de Hb *

- Inferior a 12
- 12 o superior

Número de zonas ganglionares *

- Mayor de 4
- 4 o menor

LDH *

- Normal
- Elevada

FLIPI (General) *

0 1 2 3 4 5

Estado General (ECOG/OMS) *

0 1 2 3 4 5

Beta2 Microglobulina *

- Normal
- Elevada

Afectación de Médula Ósea *

- No
- Si
- No hecha

Síntomas B *

- No
 Si

Masa Bulky (>7cm o > T3) *

- Si
 No

Número de localizaciones extranodales *

- 0
 1
 >1

SerologíaVIH *

- Negativa
 Positiva

Tratamientos RECIBIDOS *

- QT con antraciclinas
 QT sin antraciclinas
 QT con antraciclinas y Rituximab
 QT sin antraciclinas y Rituximab
 Sin quimioterapia previa

¿Ha recibido Radioterapia? *

- Si
 No

¿Ha recibido altas dosis y TASPE? *

- Si
 No

¿Se ha transformado? *

- Si
 No

Tipo de Linfoma Transformado *

(Histología OMS)

Tiempo desde el diagnóstico a la transformación *

Indicar número de meses

Tiempo a la primera recaída *

Indicar número de meses

Supervivencia global desde el diagnóstico *

Indicar número de meses

Fecha de la última revisión *

Día	Mes	2017	31
-----	-----	------	----

Estado actual *

- Vivo con enfermedad
- Vivo sin enfermedad
- Muerto

Causa de muerte

- Tumor primario
- Segundo tumor
- Por otras causas

Tipo del segundo tumor *

(En caso de muerte por segundo tumor)

En caso de muerte por otras causas especificar *

(toxicidad, suicidio...)

Nombre y apellidos de la persona que envía la encuesta *

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico consta de una parte descriptiva en la que las variables categóricas se presentan tabuladas según su frecuencia absoluta o relativa y las variables numéricas se describen con la media, mediana, desviación típica y valores extremos de cada muestra²⁹⁷.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de χ^2 corregida por Yates, o la probabilidad exacta de Fisher cuando alguna de las frecuencias esperadas era menor de 5.

Las variables numéricas se compararon con el test "t de Student" o con el test no paramétrico U de Mann-Witney, si no cumplían la asunción de normalidad.

Las tasas de supervivencia y los errores estándar correspondientes se estimaron utilizando los estimadores Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia se compararon aplicando la prueba de log-rank.

Los análisis estadísticos se realizaron en todos los pacientes de forma global y en función del tratamiento recibido, donde se analizaron variables de eficacia.

El análisis de regresión de Cox univariante y multivariante se utilizó para evaluar la asociación entre cada posible factor pronóstico y la supervivencia global. Para ello, se ha estimado el Hazard Ratio (HR) con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Para investigar la contribución específica de la edad, el sexo, el periodo de diagnóstico y el tratamiento con Rituximab, el modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante se ajustó, incluyendo el sexo, la edad al momento del diagnóstico (tres categorías: < 40 años, 40-60 años y > 60 años), y el año de diagnóstico/tratamiento con Rituximab y FLIPI categorizado en 0-1, 2 vs 3-5. Dado que el Rituximab se introdujo a partir de 2005, la información de acuerdo a su prescripción se clasificó de la siguiente manera: diagnosticados antes de 2005, diagnosticados después de 2005 y no tratados con Rituximab y diagnosticados después de 2005 y tratados con Rituximab. El supuesto de proporcionalidad de riesgos se evaluó utilizando los residuos de Schoenfeld²⁹⁸.

Se analizó también la tasa de mortalidad estandarizada (SMR), que se define como la relación de las muertes observadas en el grupo de estudio con las muertes esperadas en la población general²⁹⁹.

Si el SMR es igual a 1, significa que el número de muertes observadas es igual al de los casos esperados. Si es superior a 1, hay un mayor número de muertes observadas con respecto a las que se espera. SMR constituye una forma indirecta de estandarización.

La mortalidad por cualquier causa se comparó con la mortalidad en la población general en España de la siguiente manera: las tasas de mortalidad anuales de referencia, por grupos de edad de 5 años y sexo, fueron proporcionadas por el Centro Nacional de Epidemiología y registradas por el Instituto Nacional de Estadística (INE). La SMR y el intervalo de confianza del 95% se calcularon basándose en la hipótesis de una distribución de Poisson de las muertes observadas en el período de seguimiento^{300,301}. Los resultados se obtuvieron para

toda la cohorte, y por separado por sexo, grupos de edad al momento del diagnóstico y prescripción de Rituximab.

Con el fin de evaluar si los pacientes que no murieron a causa del tumor primario tenían una tasa de mortalidad diferente de la población general, se realizó un análisis de subgrupos con exclusión de aquellos pacientes que murieron por el tumor primario.

Dada la reciente relevancia clínica de los índices predictivos EFS12 y EFS24, se obtuvieron estos índices en la cohorte, con el fin de estimar su asociación con la SG. La supervivencia libre de eventos (EFS) se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída o progresión, el retratamiento no planeado del linfoma después de un tratamiento inicial, o la muerte por cualquier causa. EFS12 y EFS24 se definieron como la EFS a los 12 o 24 meses desde el diagnóstico, respectivamente.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos vías y un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando SPSS versión 19 y Stata v14.1 (StataCorp 2015. Statistical Software Stata: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

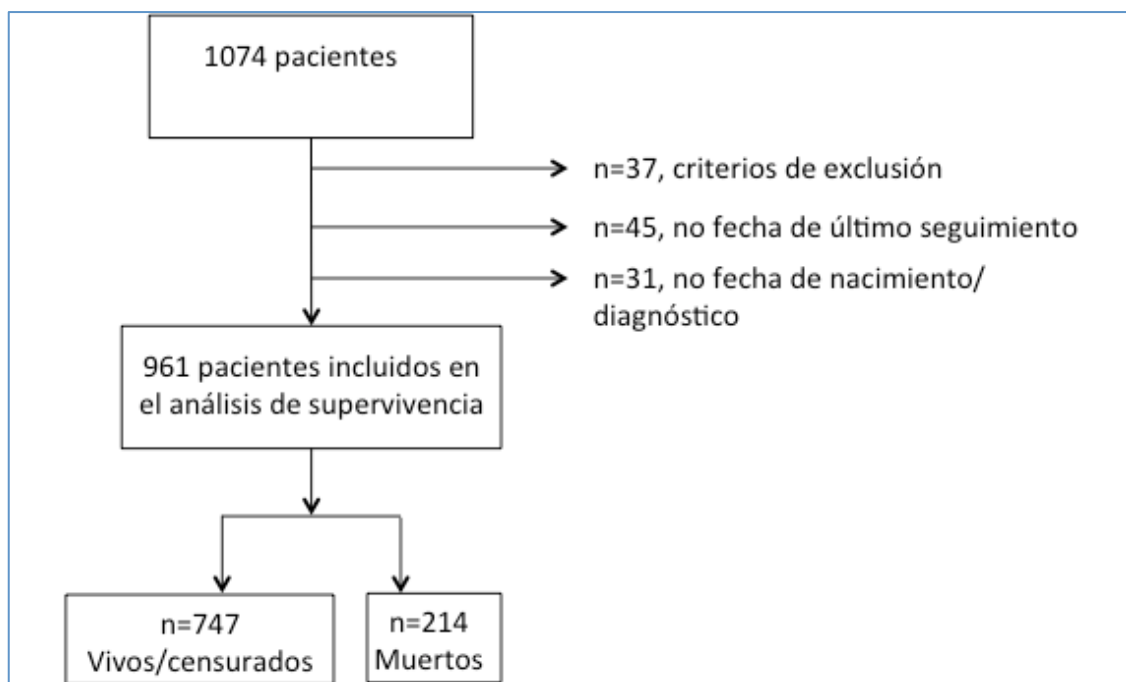
V. RESULTADOS

1. ANÁLISIS GENERAL DE LA SERIE

Entre los años 1980 y 2013, un total de 1178 pacientes fueron diagnosticados de Linfoma Folicular y tratados en los Servicios de Oncología de 18 hospitales españoles, miembros del grupo GOTEL, incluidos en el Registro de Linfomas Foliculares, creado para tal fin.

De acuerdo con los criterios de un evaluador externo independiente (José Javier Sánchez Hernández) y debido a la falta de suficientes datos en el diagnóstico, la supervivencia o el seguimiento, 104 de los 1178 pacientes diagnosticados de Linfoma Folicular fueron excluidos del análisis.

Para el análisis de supervivencia, de los 1074 pacientes se excluyeron 113; 37 al aplicar los criterios de exclusión: 23 pacientes con diagnóstico inicial de LF grado 3b, 12 con LF primario cutáneo y 2 casos con VIH; 45 por no tener la fecha de último seguimiento y 31 por no tener la fecha de nacimiento o de diagnóstico. (Figura 4)

Figura 4. Flowchart de la población a estudio

La mediana de seguimiento de toda la serie fue de 54,9 meses (min-max, 1-365), 63,7 meses (min-max, 1-365) para los pacientes vivos libres de enfermedad, 43,7 meses (min-max, 1-365) para los pacientes vivos con enfermedad y 32,5 meses (min-max, 0,4-228,4) para aquellos que murieron.

1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Las principales características registradas al diagnóstico se describen en la Tabla 17 y el tratamiento recibido en la Tabla 18.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 58 años (min-max, 40,5-92,8) (desviación estándar = 14). En cuanto a la distribución por sexos, 568 (53%) fueron mujeres.

Como factores pronóstico al diagnóstico: el 46% de los pacientes eran mayores de 60 años, 773 (72%) eran estadios III-IV, el 40% presentaba más de 4 áreas ganglionares afectadas, 257 pacientes (24%) tenían una Hemoglobina < 12g/dl y 262 (24%) tenían niveles elevados de LDH. Con estos datos se calculó el FLIPI:

- 42% de los pacientes tenía un FLIPI de bajo riesgo (puntuación 0-1).
- 31% tenía un FLIPI de riesgo intermedio (puntuación 2).
- 27% de los pacientes tenía un FLIPI de alto riesgo (puntuación 3-5).

Otros factores pronóstico fueron: el estado general, 97 pacientes (9%) presentaban un ECOG > 1, 345 (32%) tenían niveles elevados de β 2-microglobulina, 254 (24%) tenían enfermedad voluminosa, 417 (39%) presentaban afectación de médula ósea, 224 pacientes (21%) presentaban síntomas B al diagnóstico y 167 (15%) tenía un origen extraganglionar, (Tabla 17).

Tabla 17. Características de los pacientes

Características clínicas		Número de pacientes	%
Género	Varón	506	47,1
	Mujer	568	52,9
Grado histológico	I	341	31,8
	II	316	29,4
	III	129	12,0
	IIIa	131	12,2
	IIIb	23	2,1
	Variante centrofolicular cutáneo	12	1,1
	Variante centrofolicular difuso	50	4,7
	NA	72	6,7

Origen primario	Nodal	907	84,5
	Extranodal	167	15,5
Estadio Ann Arbor	I	141	13,2
	II	157	14,6
	III	273	25,4
	IV	500	46,5
	NA	3	0,3
ECOG	0	609	56,7
	1	366	34,1
	2	68	6,3
	3	25	2,3
	4	4	0,4
	NA	2	0,2
Afectación médula ósea	No	654	60,8
	Sí	417	38,9
	NA	3	0,3
Síntomas B	No	847	78,8
	Sí	224	20,9
	NA	3	0,3
Masa bulky	No	820	76,4
	Sí	254	23,6
Número de localizaciones extranodales	0	602	56,1
	1	357	33,2
	>1	115	10,7
VIH	No	1072	99,8
	Sí	2	0,2

NA: dato no disponible

Tratamiento de quimioterapia de primera línea

El tratamiento de primera línea, se detalla en la Tabla 18. 743 pacientes (69%) recibieron quimioterapia asociada a Rituximab. 37 pacientes (3%) recibieron Rituximab en monoterapia. 797 pacientes (74%) recibieron tratamiento quimioterápico con antraciclinas.

Tabla 18. Tratamientos

Características		Número de pacientes	%
Tratamiento	QT con antraciclinas	164	15,3
	QT sin antraciclinas	98	9,1
	QT con antraciclinas y Rituximab	633	58,9
	QT sin antraciclinas y con Rituximab	110	10,3
	Rituximab en monoterapia	37	3,4
	Cirugía	13	1,2
	Observación	19	1,8
RT	No	826	76,9
	Sí	248	23,1
HDTASPE	No	1017	94,7
	Sí	57	5,3

Transformación

De los 1074 pacientes diagnosticados de Linfoma Folicular se transformaron a un subtipo más agresivo 34 de ellos (3%). 20 (59%) de los cuales se transformaron a un LBDCG, (Tabla 19).

Tabla 19. Linfomas foliculares transformados

Características		Número de pacientes	%
Transformación	No	1040	96,8
	Sí	34	3,2
Tipo de transformación	Linfoma B difuso células grandes	20	59,4
	MALT	1	2,9
	Linfoma de Hodgkin	1	2,9
	Linfoma B células del manto	1	2,9
	Linfoma Folicular grado 3	2	5,8
	Linfoma Burkitt like	2	5,8
	Linfoma T periférico alto grado angiocéntrico	1	2,9
	Linfoma Folicular alto grado	1	2,9
	Desconocido	5	14,5

Causas de muerte

Entre las causas de muerte registradas se observó que 135 pacientes (60%) murieron a causa de su linfoma, 21 pacientes (10%) murieron a causa de un segundo tumor y 68 de ellos (30%) murieron por otras causas distintas de las anteriores.

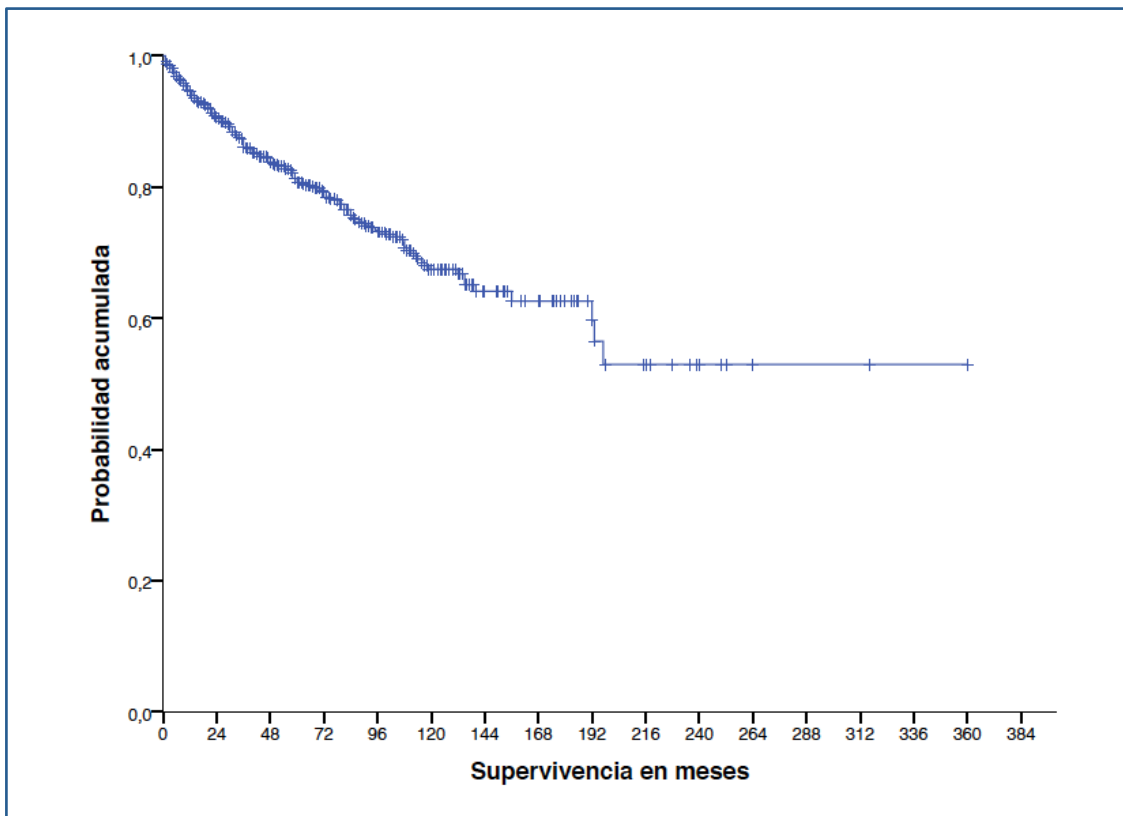
1.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

En el momento del análisis, el 19% de los pacientes estaban vivos con enfermedad, el 59% estaban vivos sin enfermedad macroscópica activa y el 22% habían fallecido.

La mediana de seguimiento de toda la serie fue de 54,9 meses (min-max, 1-365), 63,7 meses (min-max, 1-365) para los pacientes vivos libres de enfermedad, 43,7 meses (min-max, 1-365) para los pacientes vivos con enfermedad y 32,5 meses (min-max, 0,4-228,4) para aquellos que murieron.

La mediana de supervivencia global de toda la serie fue de 234 meses (IC 95%, 212-255).

Figura 5. Curva de supervivencia global de toda la serie

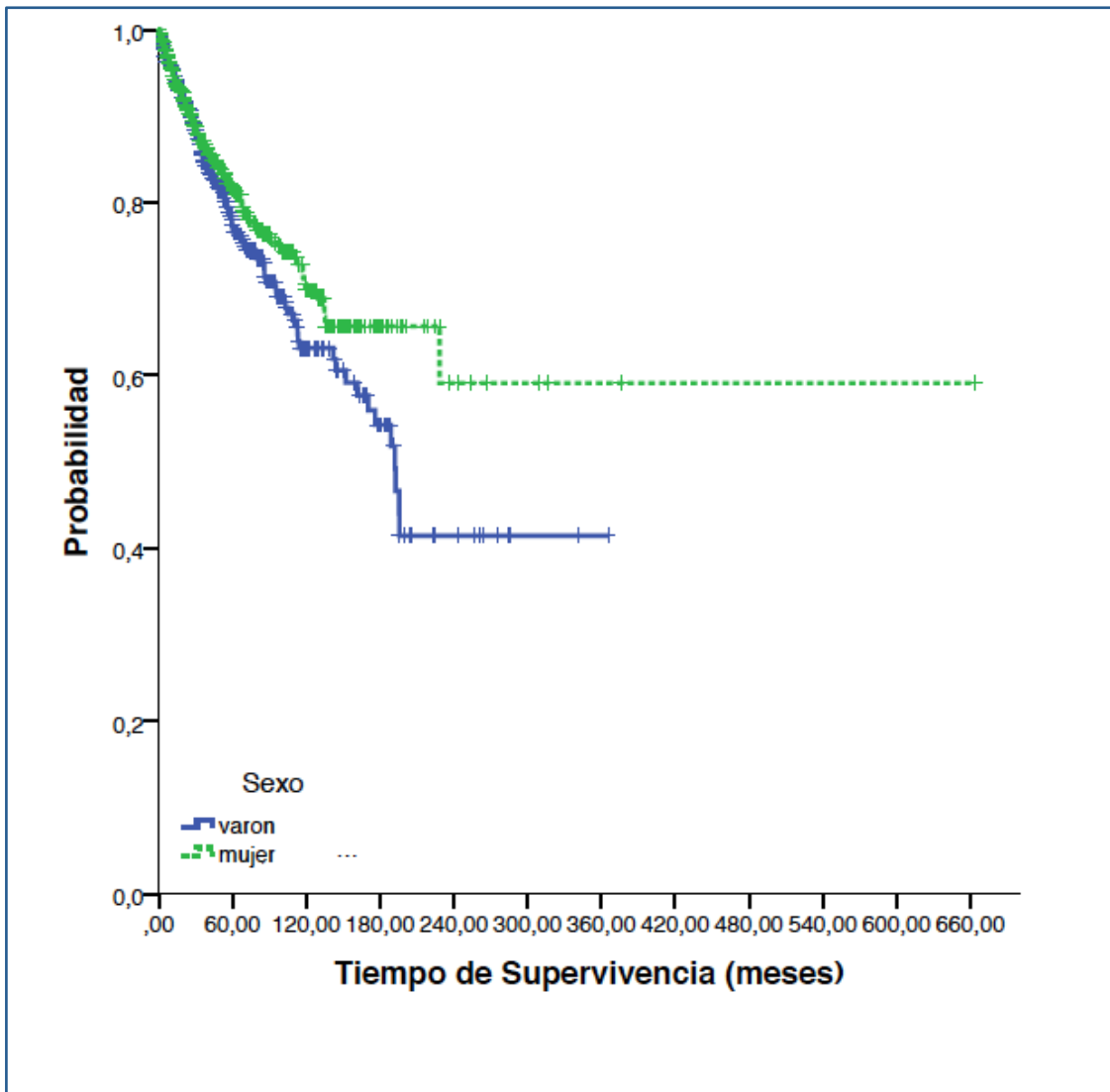


1.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

➤ GÉNERO

La mediana de supervivencia global en los varones fue de 192 meses (IC 95%, 170-214), no alcanzándose en las mujeres, pero sin significación estadística ($p=0,069$).

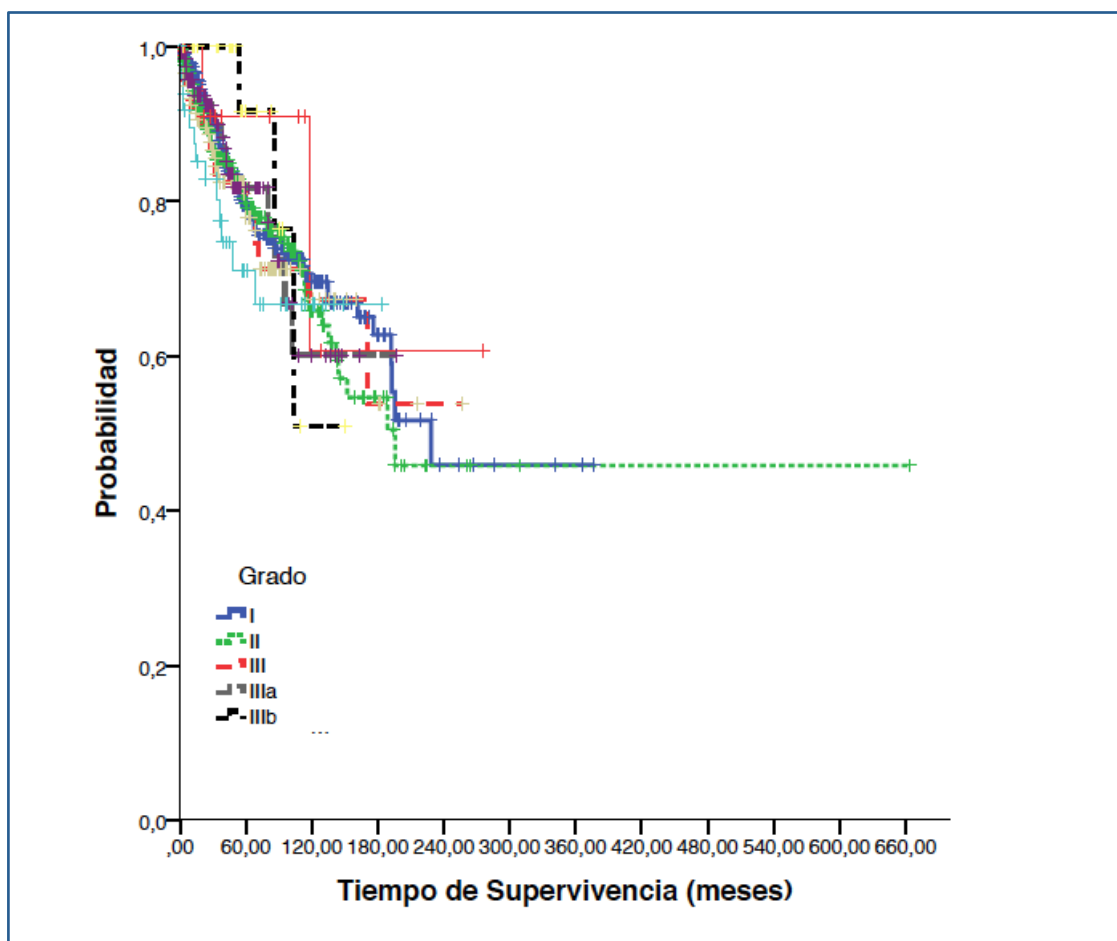
Figura 6. Curvas de supervivencia global según el género



➤ GRADO HISTOLÓGICO

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global según el grado histológico ($p=0,842$).

Figura 7. Curvas de supervivencia global según el grado histológico

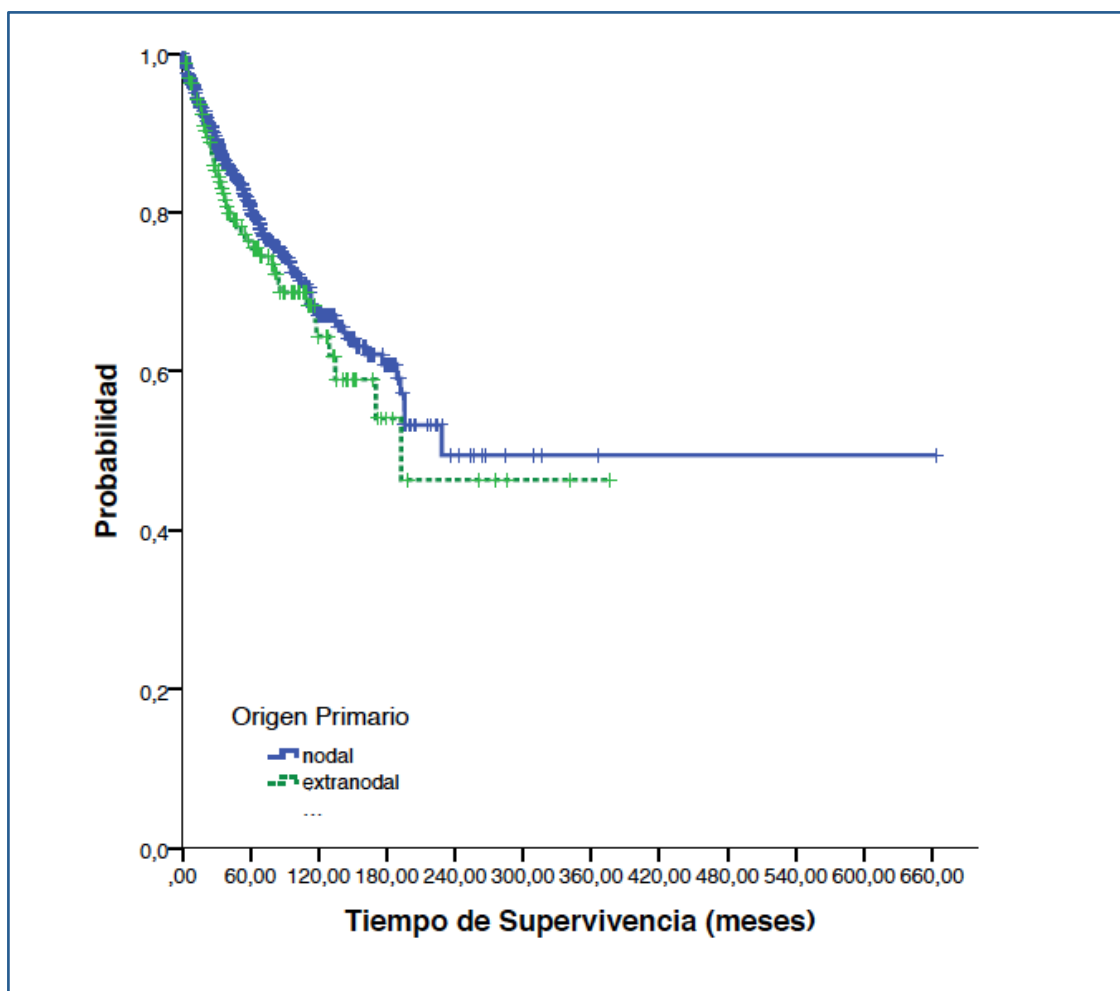


➤ ORIGEN PRIMARIO: nodal o extranodal

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas según si el origen era nodal o extranodal ($p=0,306$).

Si el origen era nodal la mediana de supervivencia fue de 228 meses y de 192 meses si el origen era extranodal.

Figura 8. Curvas de supervivencia global según el origen (nodal o extranodal)

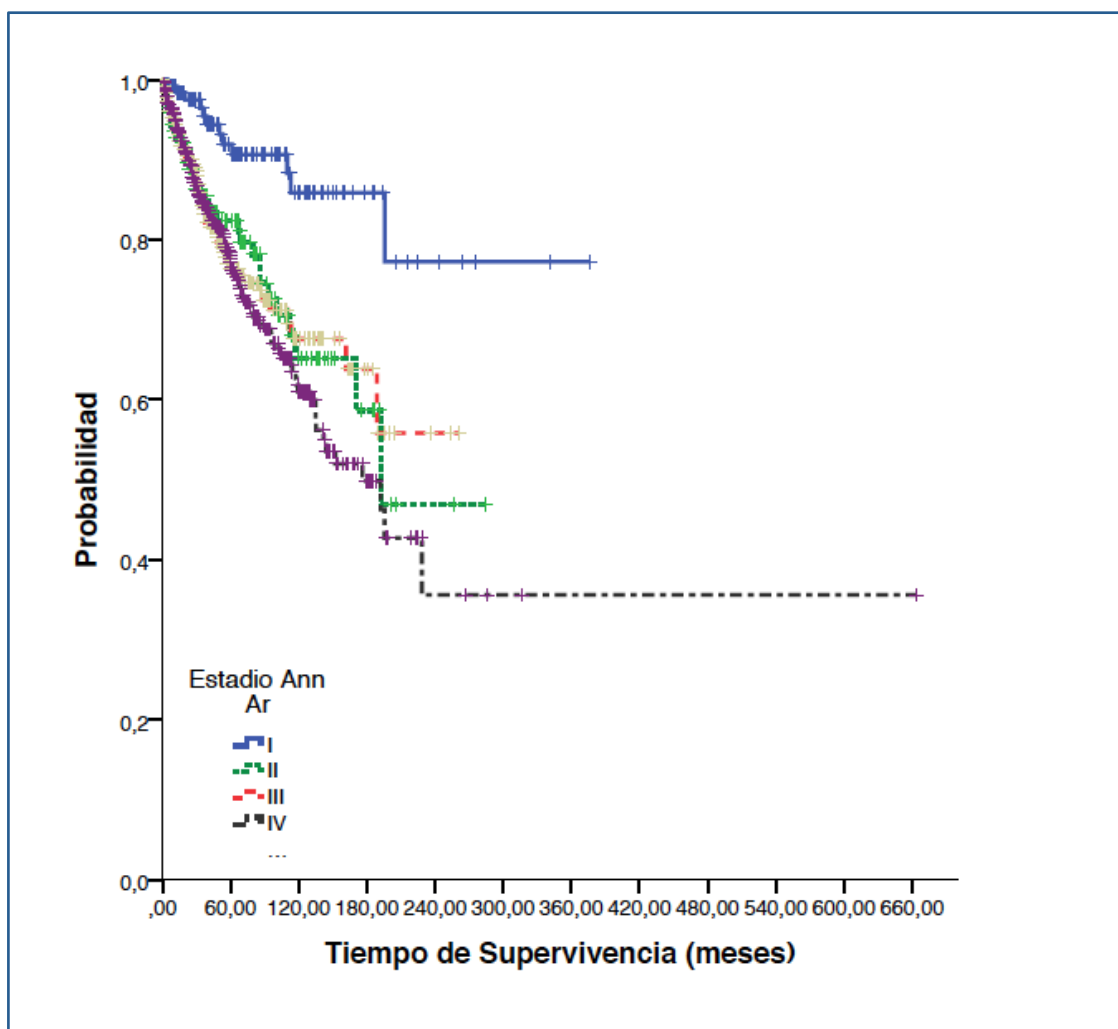


➤ ESTADIO CLÍNICO DE ANN ARBOR

Las medianas de supervivencia global fueron diferentes según el estadio clínico, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$).

La mediana de supervivencia global en los estadios IV fue de 176 meses (IC 95%, 136-216).

Figura 9. Curvas de supervivencia global según el estadio clínico de Ann Arbor

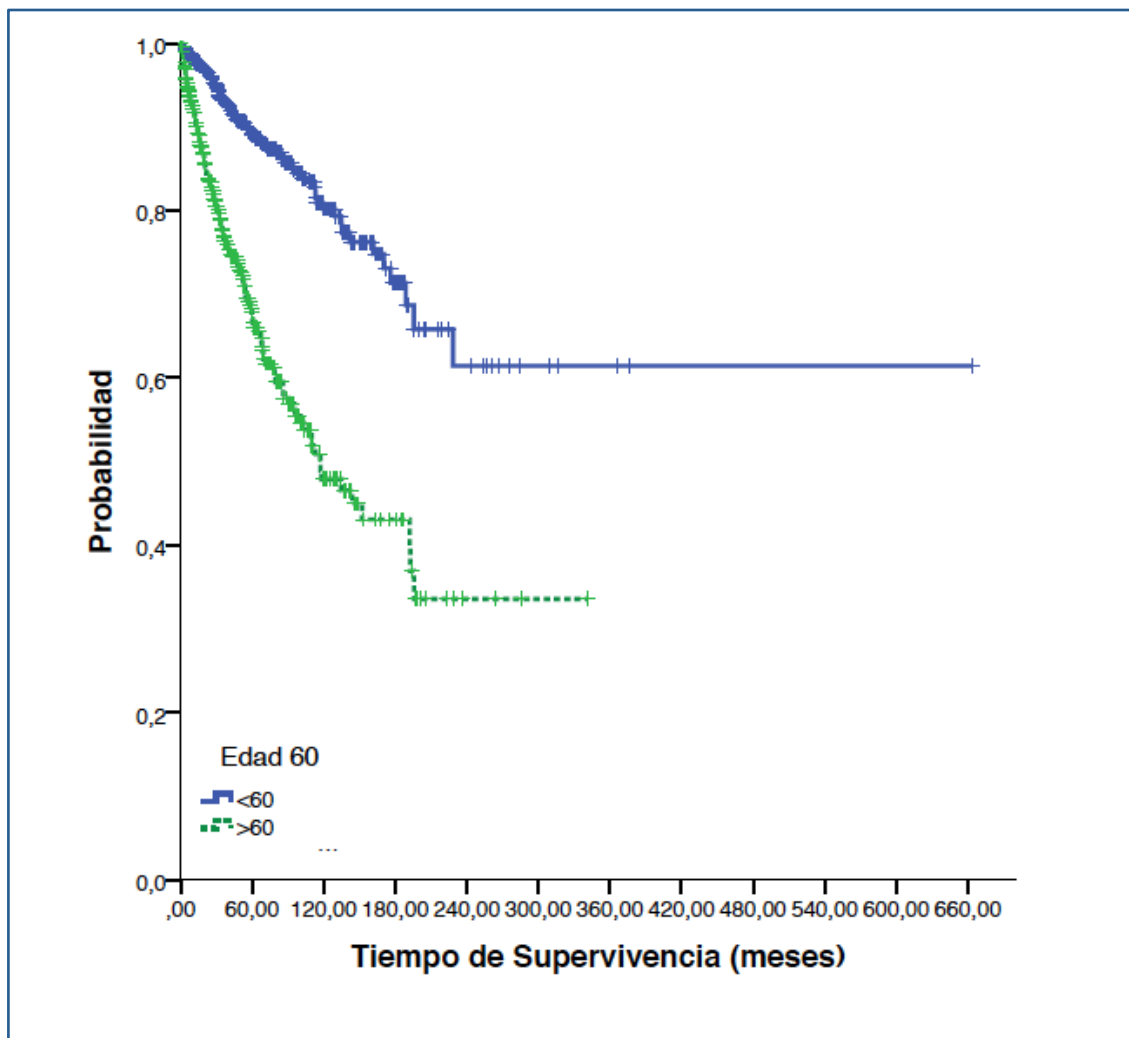


➤ EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Dado que el corte de edad para los Linfomas Foliculares en los estudios tradicionales se establece en 60 años, hicimos en esta edad el corte y observamos que la mediana de supervivencia global fue diferente según que los pacientes fueran mayores o menores de 60 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,0001$).

La mediana de supervivencia global fue de 117 meses en los mayores de 60 años (IC 95%, 85-149), no pudiéndose observar en los menores de 60 años.

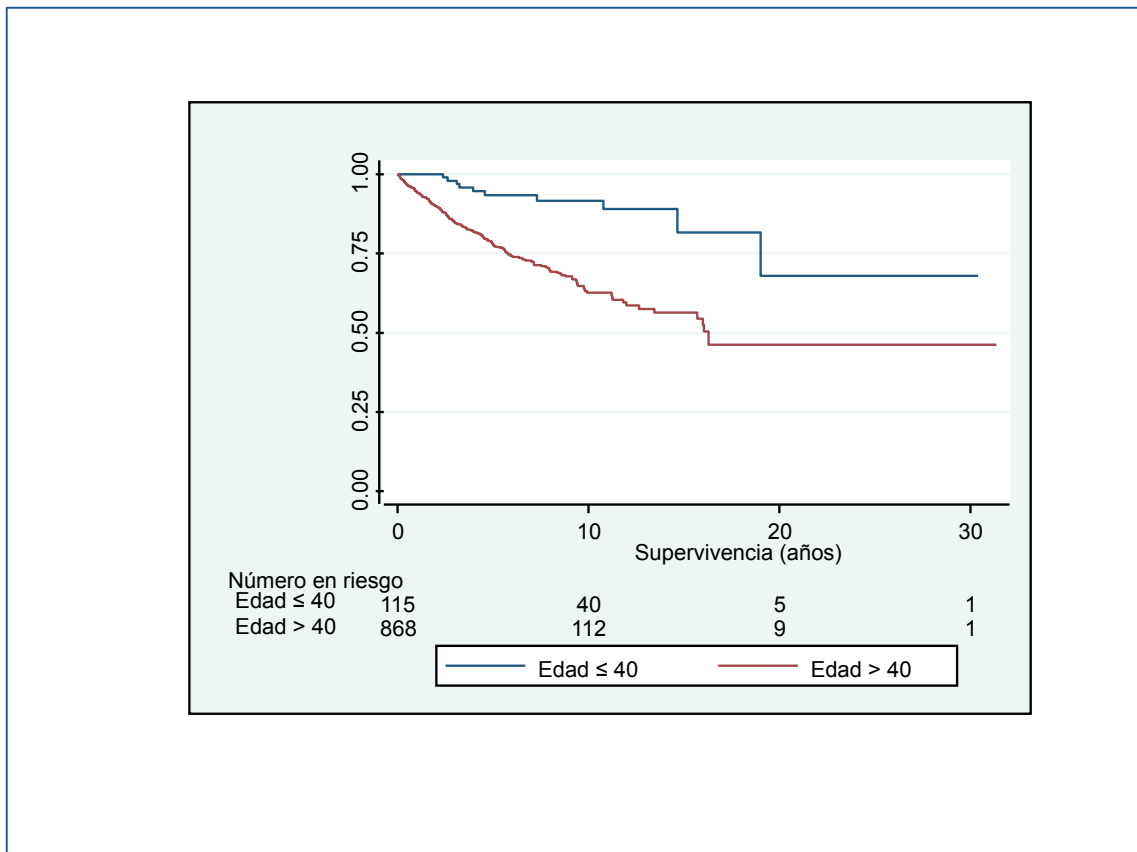
Figura 10. Curvas de supervivencia global según la edad



Nos planteamos conocer si distintos puntos de corte de edad, además del tradicional de 60 años, podrían aportar más información pronóstica.

Observamos que en aquellos pacientes menores de 40 años, siguen existiendo diferencias significativas en cuanto a su supervivencia global ($p < 0,00001$) respecto a los mayores de 40 años, (Figura 11).

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (en años) de acuerdo con la edad (mayores y menores de 40 años)

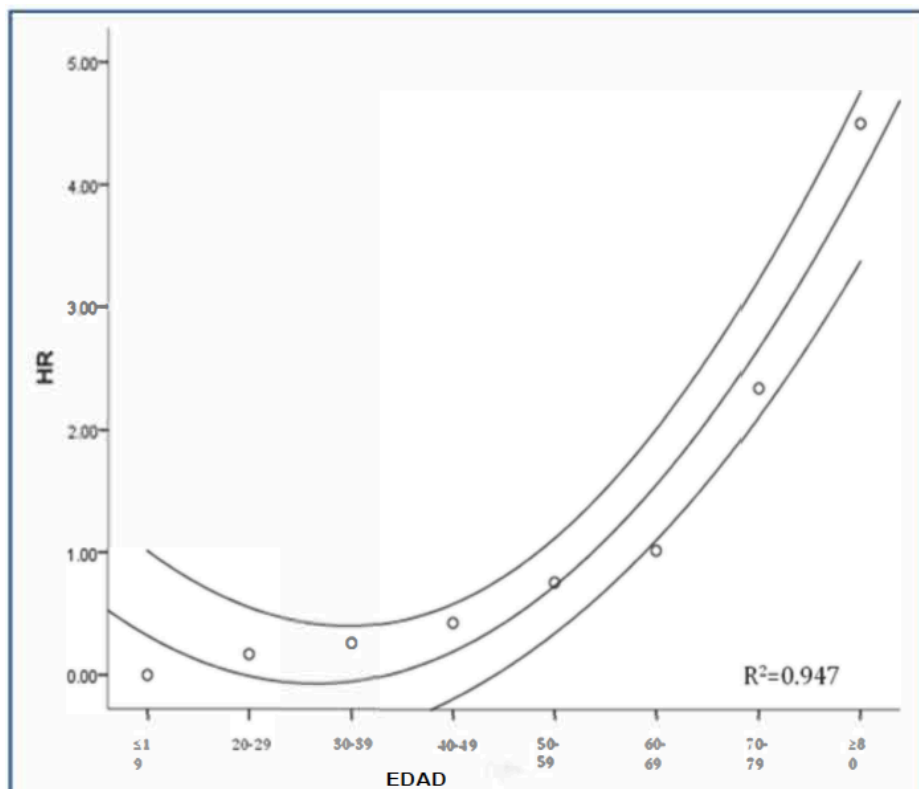


En los pacientes menores de 40 años de nuestra serie se observaron diferencias estadísticamente significativas en el performance status (PS); presentaban en mayor porcentaje un ECOG ≤ 1 ($p = 0,0001$), y en los siguientes

parámetros analíticos; presentaban en mayor porcentaje unos niveles de hemoglobina $>12\text{g/dl}$, una menor incidencia de $\beta 2$ -microglobulina y de LDH elevada, estando esta última en el límite de la significación ($p=0,062$) y así como un menor porcentaje de FLIPI de alto riesgo ($p=0,0001$), sin diferencias en el resto de los parámetros analizados.

Estas diferencias encontradas con una edad más temprana de la habitualmente analizada, con distinto rango de riesgo, se mantienen en todos los tramos de edad que hemos analizado, no existiendo una correlación lineal, sino que se trata de una correlación cuadrática. Se puede ver como a medida que aumenta la edad existe un mayor riesgo de muerte. R^2 (0,947) demuestra que existe una correlación importante entre la HR y la edad, siendo el 94,7% de la variabilidad de la HR explicada por la edad, con menos de un 5% de error.

Figura 12. Correlación entre el grupo de edad y la HR obtenida con el modelo de Cox



En la tabla 20, se puede observar un análisis detallado, con los distintos cortes de edad. Si tomamos como grupo de referencia a adultos jóvenes, con edad comprendida entre 20-29 años, el riesgo aumenta en todos los cortes de edad efectuados. Cuando se calcula la HR en el modelo de Cox, el valor de referencia corresponde siempre al grupo de riesgo mínimo, edad ≤ 19 años.

Tabla 20. Distribución por edad en el momento del diagnóstico de Linfoma Folicular para los 1074 pacientes. Correlación entre la edad, la mortalidad y la HR, tomando como grupo de referencia el grupo de edad entre 20-29 años.

Edad	Vivos	Fallecidos	N	RR	OR	HR	<i>p</i>
≤ 19	5	1	6	0,20	2,60	1 Ref.	
20-29	13	1	14	0,08	1,00	0,17	0,21
30-39	70	6	76	0,09	1,11	0,26	0,21
40-49	166	22	188	0,13	1,72	0,43	0,41
50-59	195	40	235	0,21	2,67	0,76	0,79
60-69	206	60	266	0,29	3,79	1,02	0,99
70-79	109	67	176	0,61	7,99	2,34	0,40
≥ 80	33	32	62	0,97	12,61	4,50	0,14

RR: riesgo relativo de muerte; OR: riesgo general y HR: hazard ratio

Analizamos si a partir de los 40 años existía algún periodo de edad más informativo o variaban las características clínicas.

En la Tabla 21 se resumen las más importantes.

Como se puede observar, a pesar de que el porcentaje de ECOG ≤ 1 era siempre superior, a mayor edad disminuía el porcentaje de ECOG ≤ 1 y aumentaba el ECOG > 1 . En cuanto a los parámetros analíticos cabe destacar que los pacientes de ≤ 45 años presentaban un porcentaje mayor de Hemoglobina $> 12\text{g/dl}$, y menor de LDH y $\beta 2$ -microglobulina elevada, así como un menor porcentaje de FLIPI de alto riesgo.

Tabla 21. Características al diagnóstico según grupos de edad

Características	≤ 45	46-57	58-69	70-81	> 81	p
Género						
Varón	109 (52,4%)	138 (48,1%)	145 (46,5%)	88 (45,4%)	11 (26,8%)	0,050
Mujer	99 (47,6%)	149 (51,9%)	167 (53,5%)	106 (54,6%)	30 (73,2%)	
Grado histológico						
I	76 (40,4%)	96 (35,4%)	93 (31,7%)	60 (33,7%)	10 (25,6%)	0,076
II	54 (28,0%)	87 (32,1%)	96 (32,8%)	54 (30,3%)	15 (38,5%)	
III	26 (13,5%)	34 (12,5%)	38 (13,0%)	17 (9,6%)	5 (12,8%)	
IIIa	17 (8,8%)	36 (13,3%)	44 (15,0%)	25 (14,0%)	6 (15,4%)	
IIIb	3 (1,6%)	6 (2,2%)	7 (2,4%)	7 (3,9%)	0 (0,0%)	
Origen primario						
Nodal	178 (85,6%)	245 (85,4%)	267 (85,6%)	153 (78,9%)	35 (85,4%)	0,264
Extranodal	30 (14,4%)	42 (14,6%)	45 (14,4%)	41 (21,1%)	6 (14,6%)	
Estadio Ann Arbor						
I	32 (15,6%)	35 (12,2%)	39 (12,5%)	21 (10,8%)	4 (9,8%)	0,739
II	32 (15,6%)	40 (13,9%)	36 (11,5%)	33 (17,0%)	8 (19,5%)	
III	49 (23,9%)	81 (28,2%)	79 (25,3%)	49 (25,3%)	12 (29,3%)	
IV	92 (44,9%)	131 (45,6%)	158 (50,6%)	91 (46,9%)	17 (41,5%)	
ECOG						
0	144 (69,2%)	191 (66,8%)	159 (51,1%)	88 (45,4%)	8 (19,5%)	0,0001
1	58 (27,9%)	82 (28,7%)	128 (41,2%)	70 (36,1%)	18 (43,9%)	
2	4 (1,9%)	9 (3,1%)	21 (6,8%)	25 (12,9%)	7 (17,1%)	
3	2 (1,0%)	3 (1,0%)	2 (0,6%)	9 (4,6%)	8 (19,5%)	
4	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (1,0%)	0 (0,0%)	
ECOG						
≤ 1	202 (97,1%)	273 (95,5%)	287 (92,3%)	158 (81,4%)	26 (63,4%)	0,0001
> 1	6 (2,9%)	13 (4,5%)	24 (7,7%)	36 (18,6%)	15 (36,6%)	

Afectación de médula ósea						
No	128 (62,4%)	178 (62,0%)	177 (56,7%)	122 (62,9%)	27 (65,9%)	0,498
Sí	77 (37,6%)	109 (38,0%)	135 (43,3%)	72 (37,1%)	14 (34,1%)	
Síntomas B						
No	168 (82%)	223 (77,7%)	254 (81,4%)	150 (77,3%)	28 (68,3%)	0,228
Sí	37 (18,0%)	64 (22,3%)	58 (18,6%)	44 (22,7%)	13 (31,7%)	
Masa bulky						
No	162 (77,9%)	220 (76,7%)	244 (78,2%)	143 (73,7%)	26 (63,4%)	0,247
Sí	46 (22,1%)	67 (23,3%)	68 (21,8%)	51 (26,3%)	15 (36,6%)	
Número de áreas ganglionares afectadas						
> 4	94 (45,9%)	127 (44,3%)	140 (44,9%)	66 (34,0%)	16 (39,0%)	0,095
≤ 4	111 (54,1%)	160 (55,7%)	172 (55,1%)	128 (66,0%)	25 (61,0%)	
Número de localizaciones extranodales						
0	121 (58,2%)	174 (60,6%)	168 (53,8%)	95 (49,0%)	22 (53,7%)	0,280
1	69 (33,2%)	81 (28,2%)	105 (33,7%)	77 (39,7%)	15 (36,6%)	
>1	18 (8,7%)	32 (11,1%)	39 (12,5%)	22 (11,3%)	4 (9,8%)	
Hemoglobina						
< 12	35 (16,8%)	68 (23,7%)	77 (24,7%)	58 (29,9%)	10 (24,4%)	0,046
≥ 12	173 (83,2%)	219 (76,3%)	235 (75,3%)	136 (70,1%)	31 (75,6%)	
LDH						
Normal	163 (78,4%)	226 (78,7%)	238 (76,5%)	133 (68,6%)	28 (68,3%)	0,062
Elevada	45 (21,6%)	61 (21,3%)	73 (23,5%)	61 (31,4%)	13 (31,7%)	
β2microglobulina						
Normal	137 (72,5%)	184 (68,7%)	193 (66,8%)	83 (47,2%)	23 (63,9%)	0,0001
Elevada	52 (27,5%)	84 (31,3%)	96 (33,2%)	93 (52,8%)	13 (36,1%)	

FLIPI						
0	59 (28,4%)	77 (26,8%)	22 (7,1%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0,0001
1	62 (29,8%)	88 (30,7%)	72 (23,1%)	38 (19,6%)	12 (29,3%)	
2	55 (26,4%)	81 (28,2%)	112 (35,9%)	72 (37,1%)	11 (26,8%)	
3	20 (9,6%)	31 (10,8%)	60 (19,2%)	49 (25,3%)	9 (22,0%)	
4	11 (5,3%)	10 (3,5%)	30 (9,6%)	28 (14,4%)	7 (17,1%)	
5	1 (0,5%)	0 (0,0%)	16 (5,1%)	6 (3,1%)	2 (4,9%)	
FLIPI						
Bajo (0-1)	121 (58,2%)	165 (57,5%)	94 (30,1%)	39 (20,1%)	12 (29,3%)	0,0001
Intermedio (2)	55 (26,4%)	81 (28,2%)	112 (35,9%)	72 (37,1%)	11 (26,8%)	
Alto (> 3)	32 (15,4%)	41 (14,3%)	106 (34,0%)	83 (42,8%)	18 (43,9%)	
Causas de muerte						
Por tumor primario	18 (78,3%)	22 (57,9%)	36 (55,4%)	38 (55,1%)	13 (72,2%)	0,557
Por segundo tumor	1 (4,3%)	3 (7,9%)	9 (13,8%)	7 (10,1%)	1 (5,6%)	
Otras causas	4 (17,4%)	13 (34,2%)	20 (30,8%)	24 (34,8%)	4 (22,2%)	

Es de destacar que el porcentaje de pacientes fallecidos por el tumor primario era superior en el grupo de ≤ 45 años, mientras que otras causas de fallecimiento eran más frecuentes en los grupos de más edad.

Tabla 22. Tratamientos según grupos de edad al diagnóstico

Características	≤ 45	46-57	58-69	70-81	> 81	<i>p</i>
Rituximab con Quimioterapia	58 (27,9%)	57 (19,9%)	93 (29,8%)	58 (30,1%)	16 (39,0%)	0,013
Quimioterapia	150 (72,1%)	230 (80,1%)	219 (70,2%)	135 (69,9%)	25 (61,0%)	

Características	≤ 45	46-57	58-69	70-81	> 81	<i>p</i>
Sin Rituximab	57 (27,4%)	55 (19,2%)	86 (27,7%)	51 (26,5%)	14 (34,2%)	0,0001
Con Rituximab	146 (70,2%)	222 (77,4%)	212 (67,9%)	124 (64,2%)	19 (46,3%)	
Rituximab en monoterapia	4 (1,9%)	8 (2,8%)	7 (2,2%)	11 (5,7%)	6 (14,6%)	
Observación	1 (0,5%)	2 (0,6%)	7 (2,2%)	7 (3,6%)	2 (4,9%)	

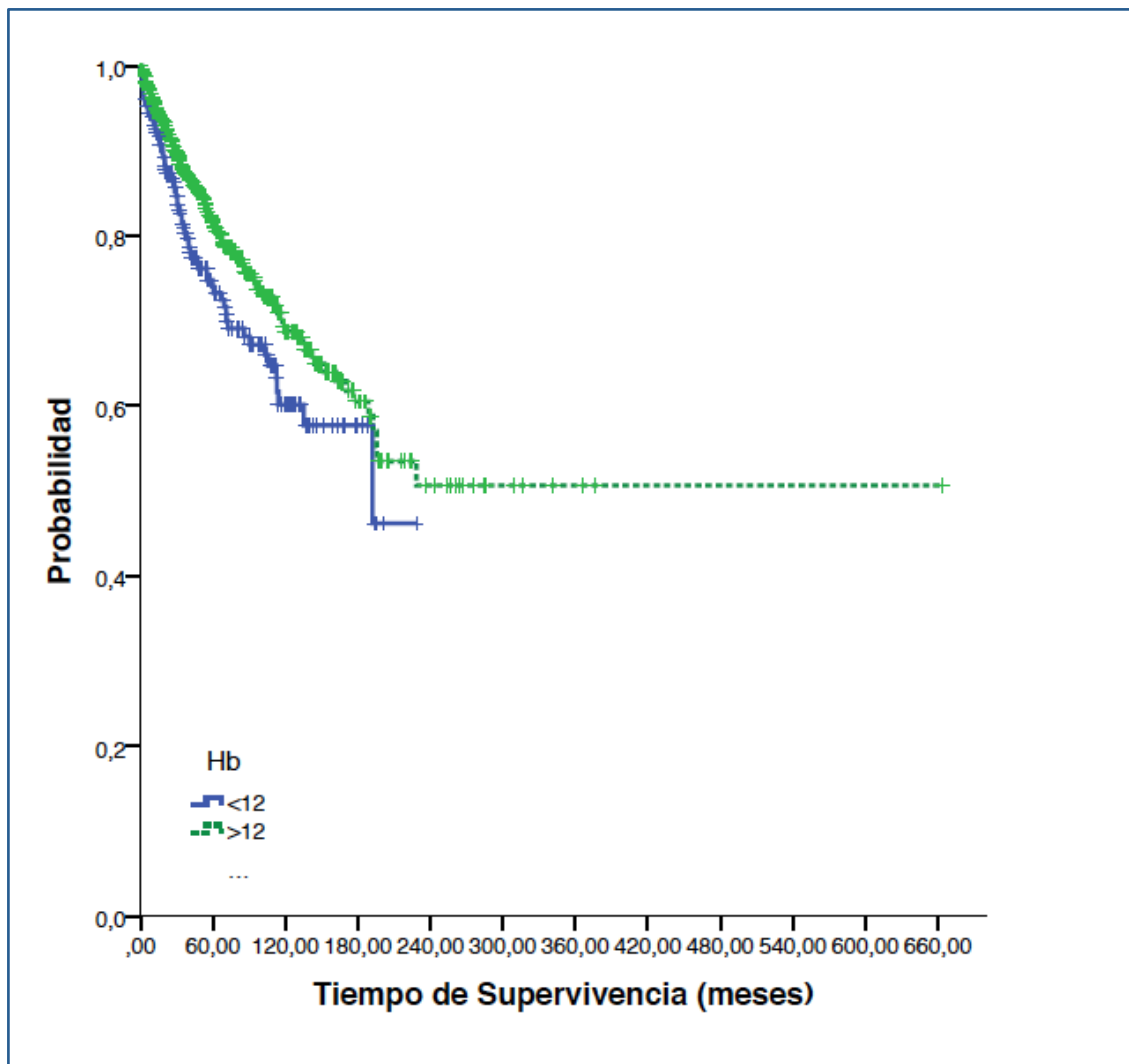
Características	≤ 45	46-57	58-69	70-81	> 81	<i>p</i>
QT con antraciclinas	43 (20,8%)	34 (11,9%)	52 (16,7%)	24 (12,4%)	2 (4,9%)	0,0001
QT sin antraciclinas	13 (6,2%)	17 (5,9%)	29 (9,3%)	25 (13,0%)	11 (26,8%)	
QT con antraciclinas y Rituximab	133 (63,9%)	203 (70,7%)	185 (59,3%)	88 (45,6%)	6 (14,6%)	
QT sin antraciclinas y con Rituximab	13 (6,2%)	19 (6,6%)	27 (8,7%)	36 (18,7%)	13 (31,8%)	
Rituximab en monoterapia	4 (1,9%)	8 (2,8%)	7 (2,2%)	11 (5,7%)	6 (14,6%)	

Cirugía						
Observación	1 (0,5%)	4 (1,4%)	5 (1,6%)	2 (1,0%)	1 (2,4%)	
Radioterapia	1 (0,5%)	2 (0,7%)	7 (2,2%)	7 (3,6%)	2 (4,9%)	
No						
Sí	137 (65,9%)	213 (74,2%)	255 (81,7%)	167 (86,1%)	36 (87,8%)	0,0001
	71 (34,1%)	74 (25,8%)	57 (18,3%)	27 (13,9%)	5 (12,2%)	

➤ TASA DE HEMOGLOBINA AL DIAGNÓSTICO

La mediana de supervivencia global en función de si la Hemoglobina al diagnóstico era mayor o menor de 12g/dl fue diferente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,019$) a favor de aquellos pacientes con valores de Hemoglobina mayores de 12g/dl.

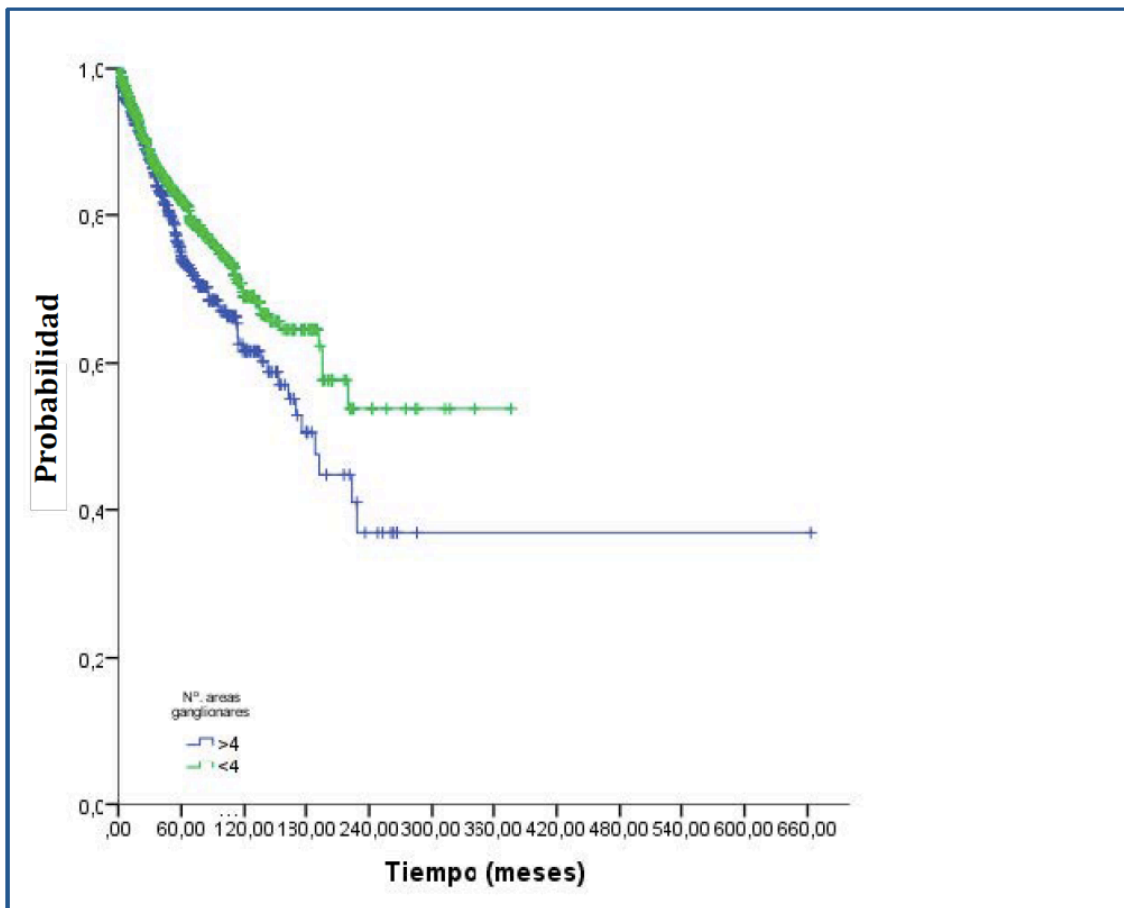
Figura 13. Curvas de supervivencia global según los valores de Hemoglobina al diagnóstico



➤ NÚMERO DE ÁREAS GANGLIONARES AFECTADAS AL DIAGNÓSTICO

Se objetivó también una diferencia en la supervivencia global estadísticamente significativa ($p=0,037$), según el número de áreas ganglionares afectadas. Los pacientes con más de 4 áreas ganglionares afectadas tenían una mediana de supervivencia de 176 meses (IC 95%, 149-202), mientras que no se pudo observar la mediana de supervivencia en aquellos pacientes con menos de 4 áreas ganglionares afectadas.

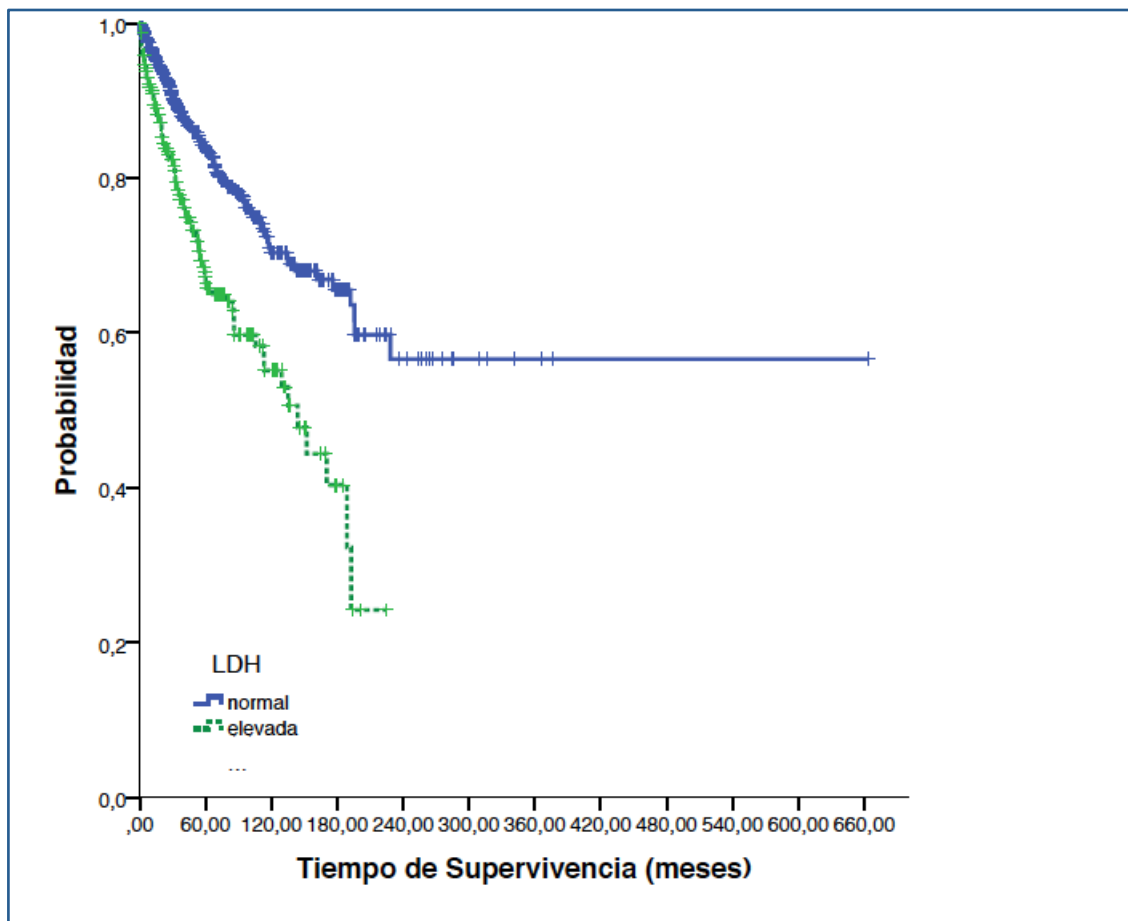
Figura 14. Curvas de supervivencia global según el número de áreas ganglionares afectadas



➤ NIVEL DE LDH

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia global en función de los valores de LDH al diagnóstico ($p=0,0001$) a favor de los pacientes que tenían valores de LDH normales. La mediana de supervivencia global de los pacientes con LDH elevada al diagnóstico fue de 143 meses (IC 95%, 104-183), no pudo observarse en el grupo de pacientes con niveles normales.

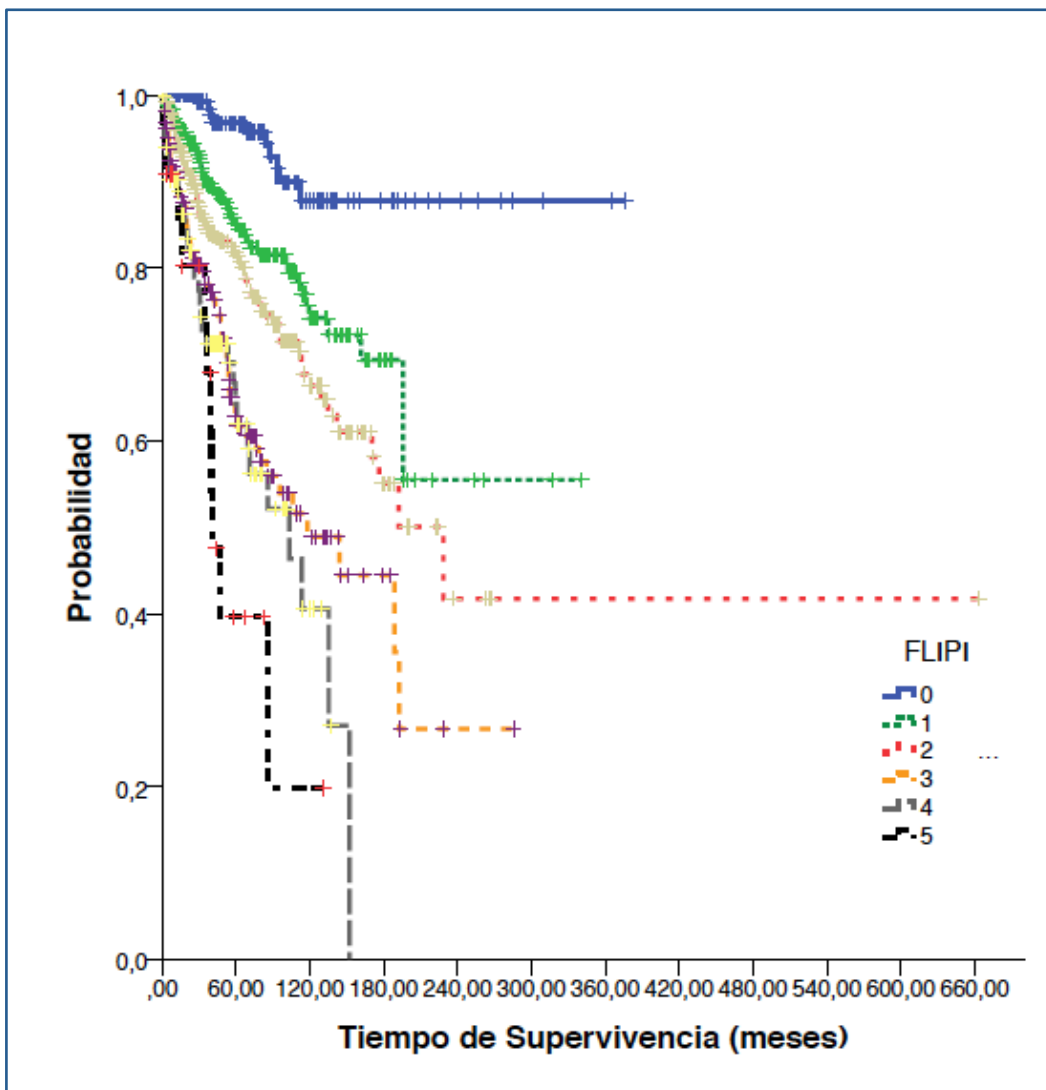
Figura 15. Curvas de supervivencia global según los valores de LDH al diagnóstico



➤ FLIPI

Como puede observarse en la figura 16, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$) en las tasas de supervivencia en función del FLIPI.

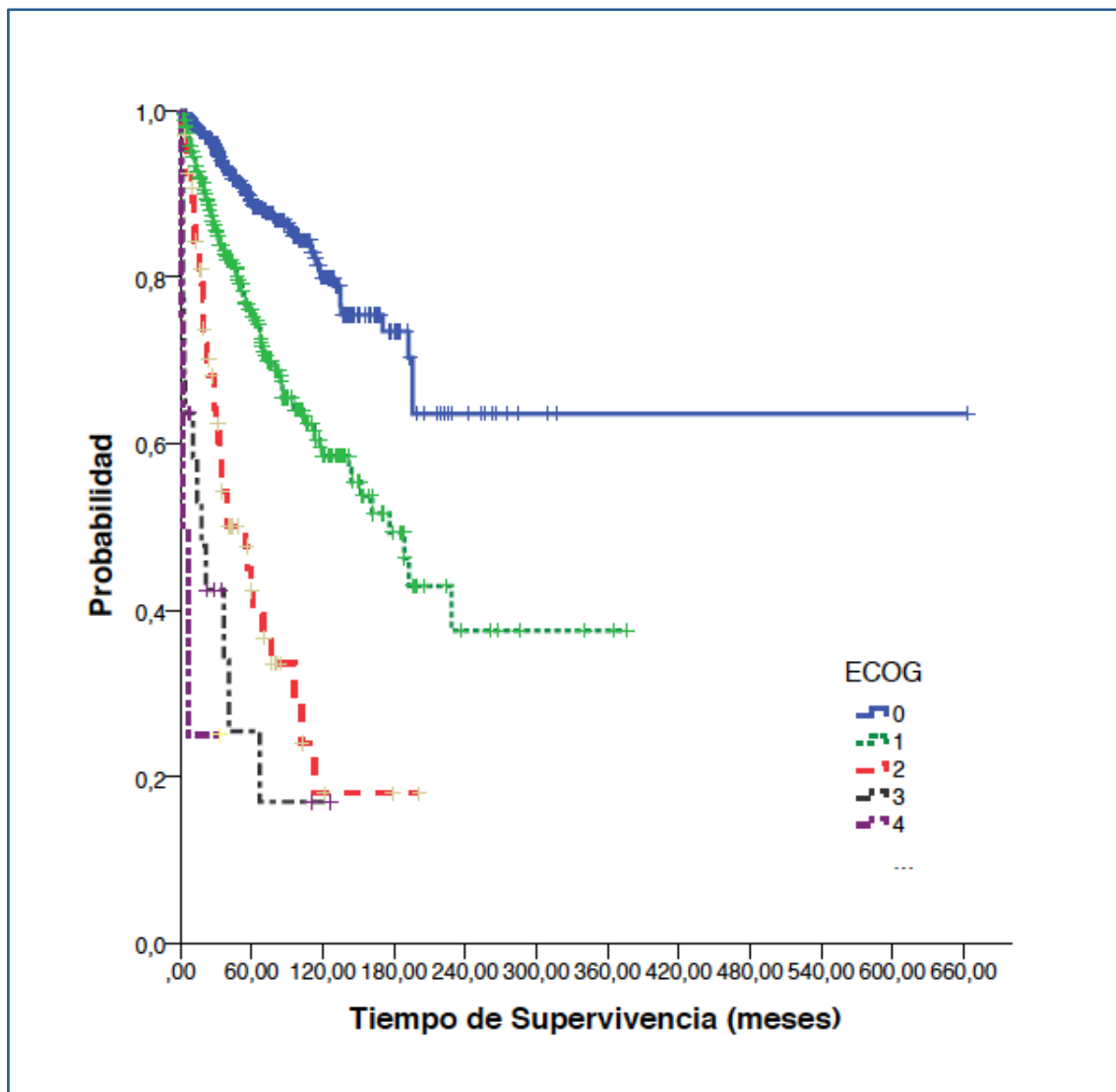
Figura 16. Curvas de supervivencia global según el FLIPI



➤ ECOG

También las medianas de supervivencia global fueron diferentes, según el estado funcional del paciente (ECOG) al diagnóstico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

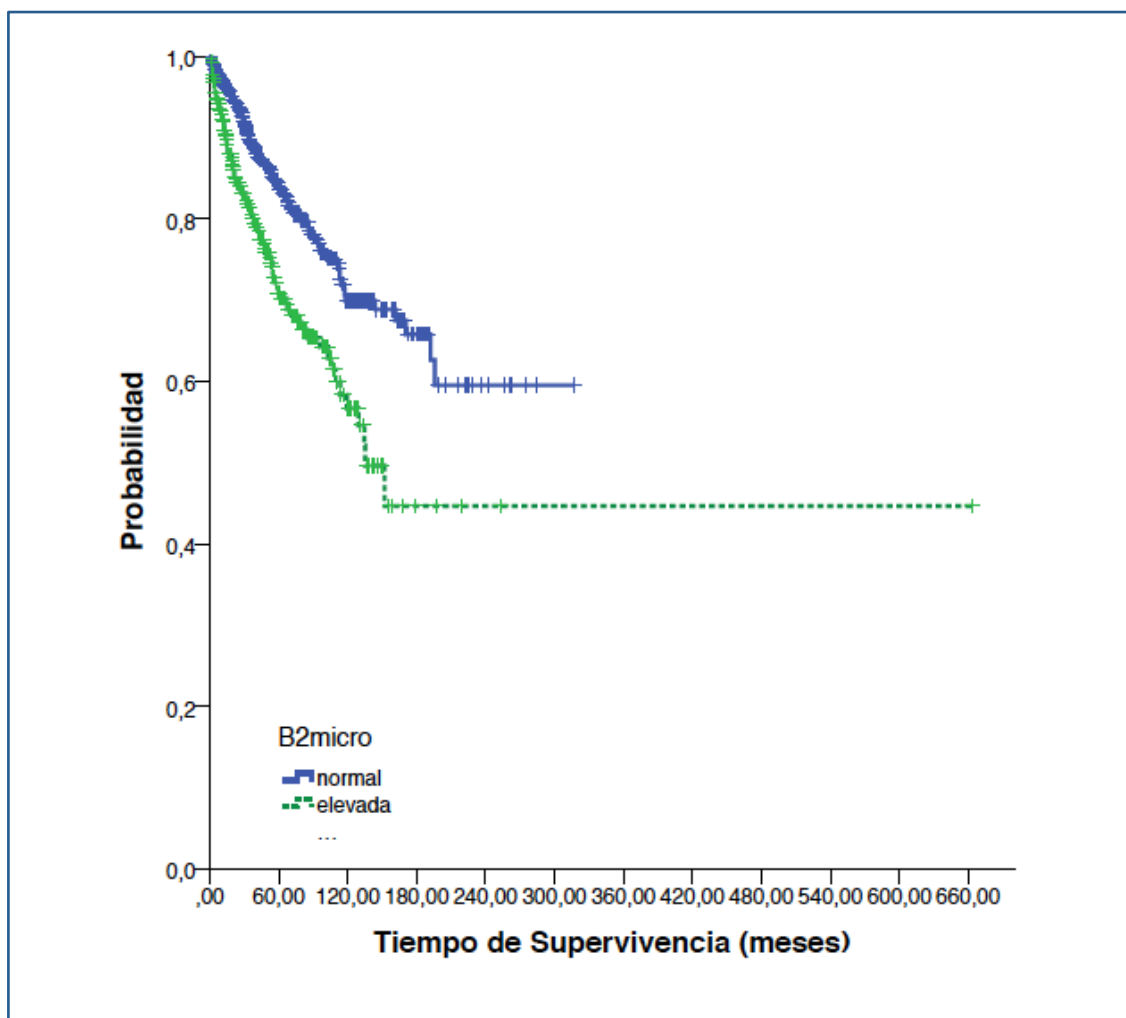
Figura 17. Curvas de supervivencia global según el ECOG



➤ NIVELES DE β 2-MICROGLOBULINA

Las diferencias en las medianas de supervivencia global según los niveles de β 2-microglobulina al diagnóstico fueron estadísticamente significativas ($p=0,0001$). Así la mediana de la supervivencia global de aquellos pacientes que tenían los niveles de β 2-microglobulina elevados fue de 135 meses (IC 95%, 105-164), no pudiéndose observar en aquellos pacientes con niveles normales de β 2-microglobulina.

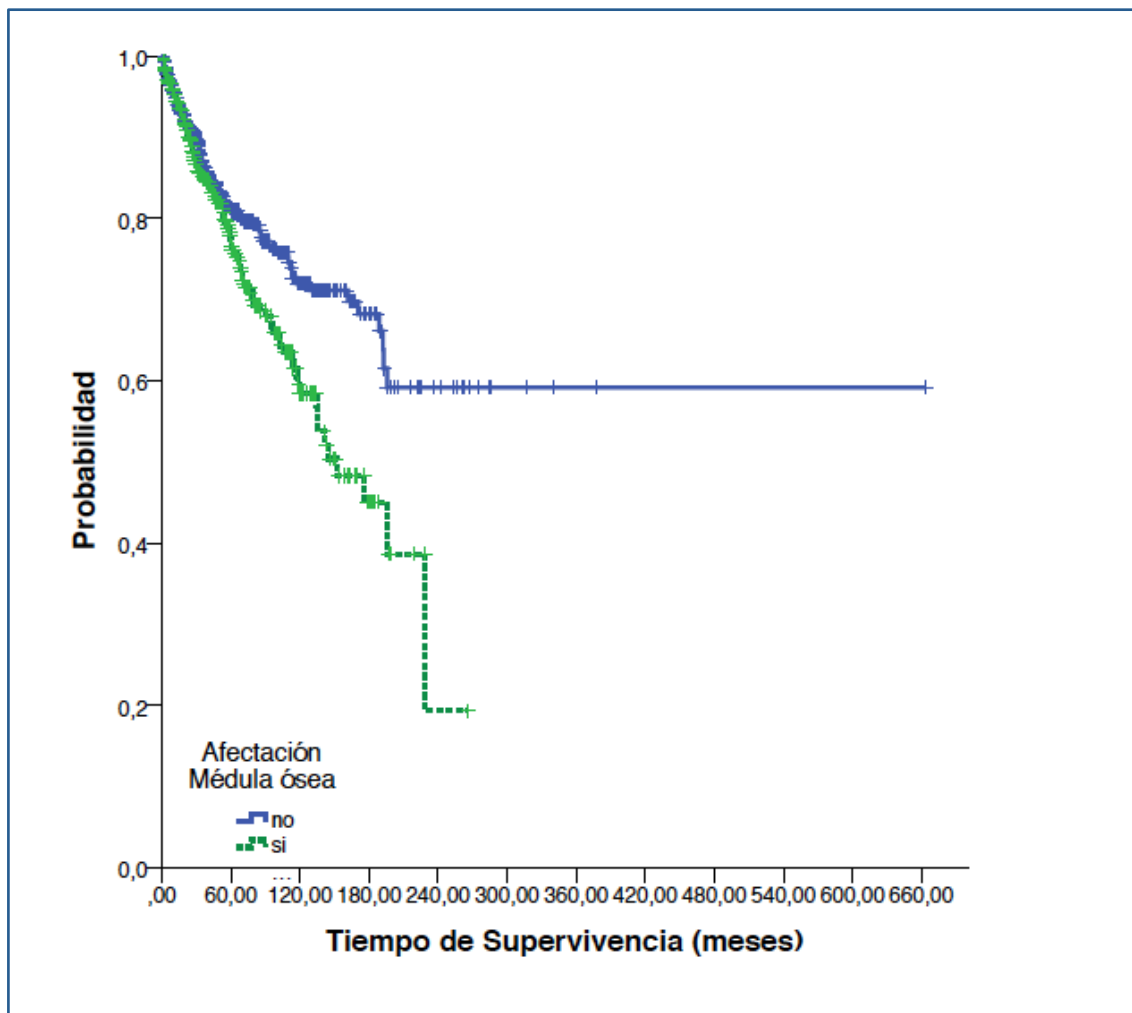
Figura 18. Curvas de supervivencia global según los niveles de β 2-microglobulina



➤ AFECTACIÓN DE MÉDULA ÓSEA AL DIAGNÓSTICO

Como se puede observar en esta gráfica los pacientes con afectación de médula ósea al diagnóstico viven menos respecto a aquellos que no la tienen afectada, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). La mediana de supervivencia fue de 152 meses (IC 95%, 117-187) en aquellos pacientes con afectación de médula ósea al diagnóstico.

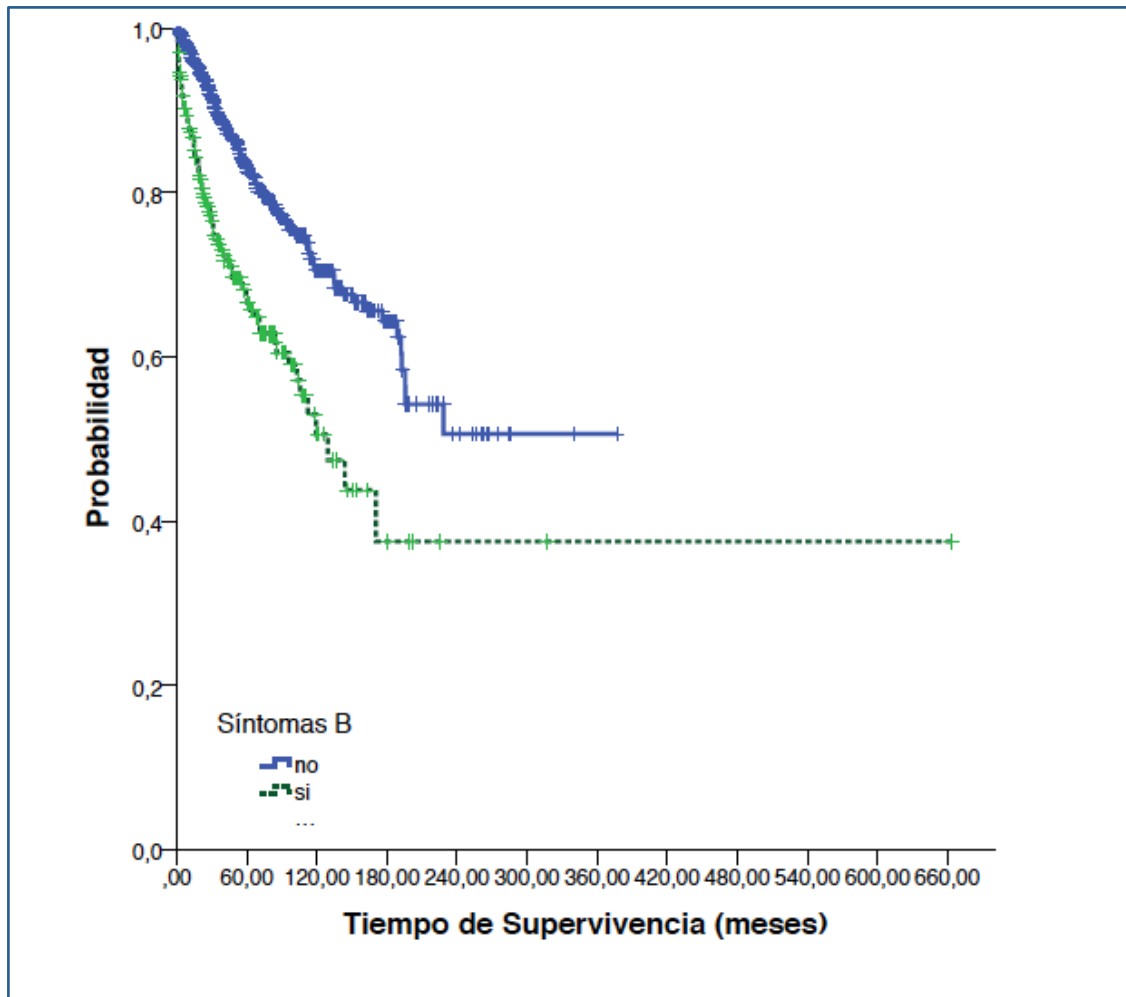
Figura 19. Curvas de supervivencia global según la afectación de médula ósea al diagnóstico



➤ SÍNTOMAS B AL DIAGNÓSTICO

La mediana de supervivencia global en los pacientes que presentaban síntomas B al diagnóstico fue de 129 meses (IC 95%, 91-167), no se pudo observar en el grupo de pacientes asintomáticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

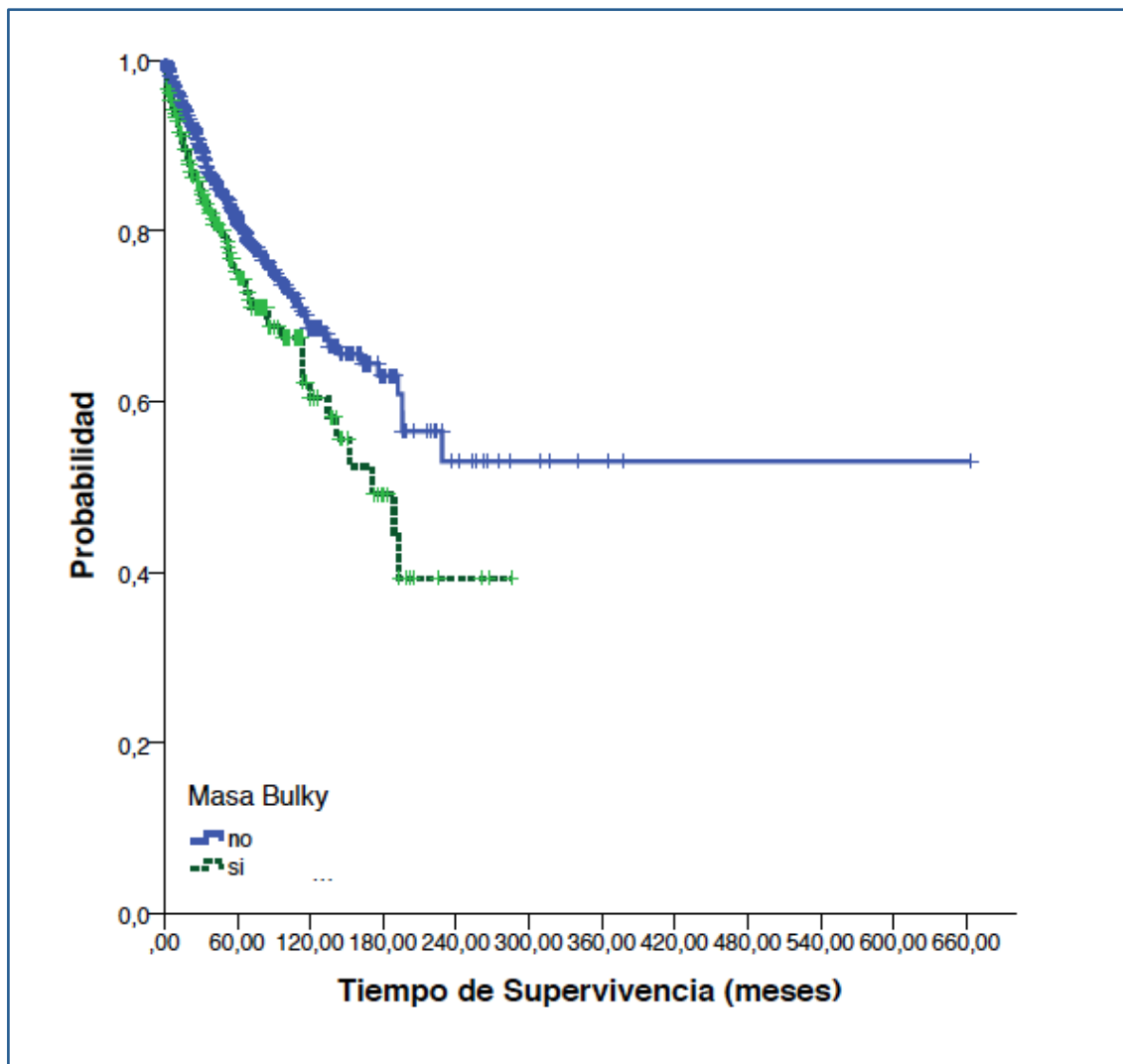
Figura 20. Curvas de supervivencia global según la presencia de síntomas B al diagnóstico



➤ MASA BULKY

Las medianas de supervivencia global en función de si los pacientes tenían masa bulky al diagnóstico fueron diferentes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,016$). La mediana de supervivencia global de los pacientes que tenían masa bulky al diagnóstico fue de 170 meses (IC 95%, 118-222).

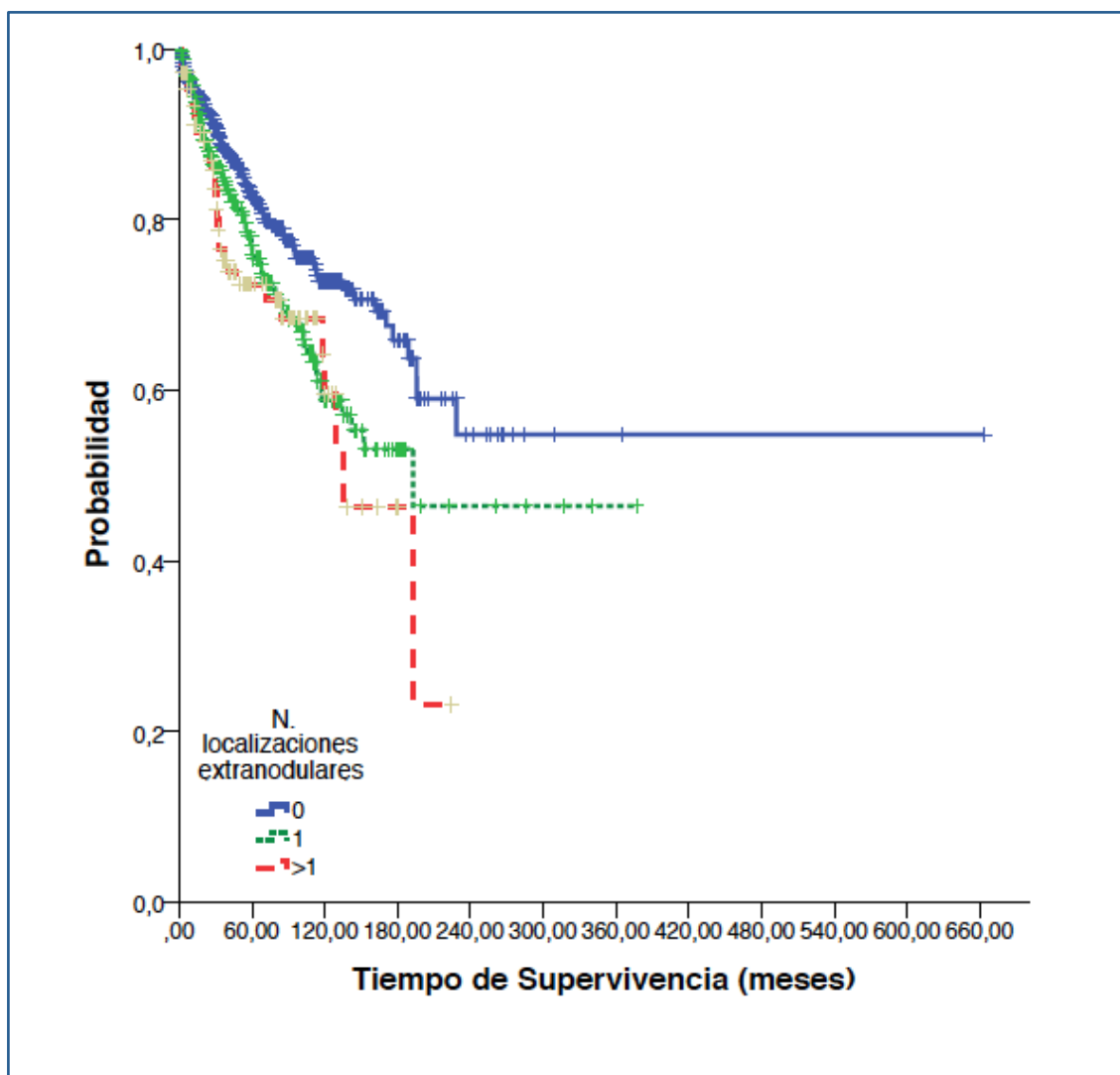
Figura 21. Curvas de supervivencia global según si los pacientes presentaban masa bulky o no al diagnóstico



➤ LOCALIZACIONES EXTRANODALES AFECTADAS

Como se puede observar en la figura 22, la mediana de la supervivencia global era menor a medida que los pacientes tenían un mayor número de localizaciones extranodales afectadas, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p=0,002$).

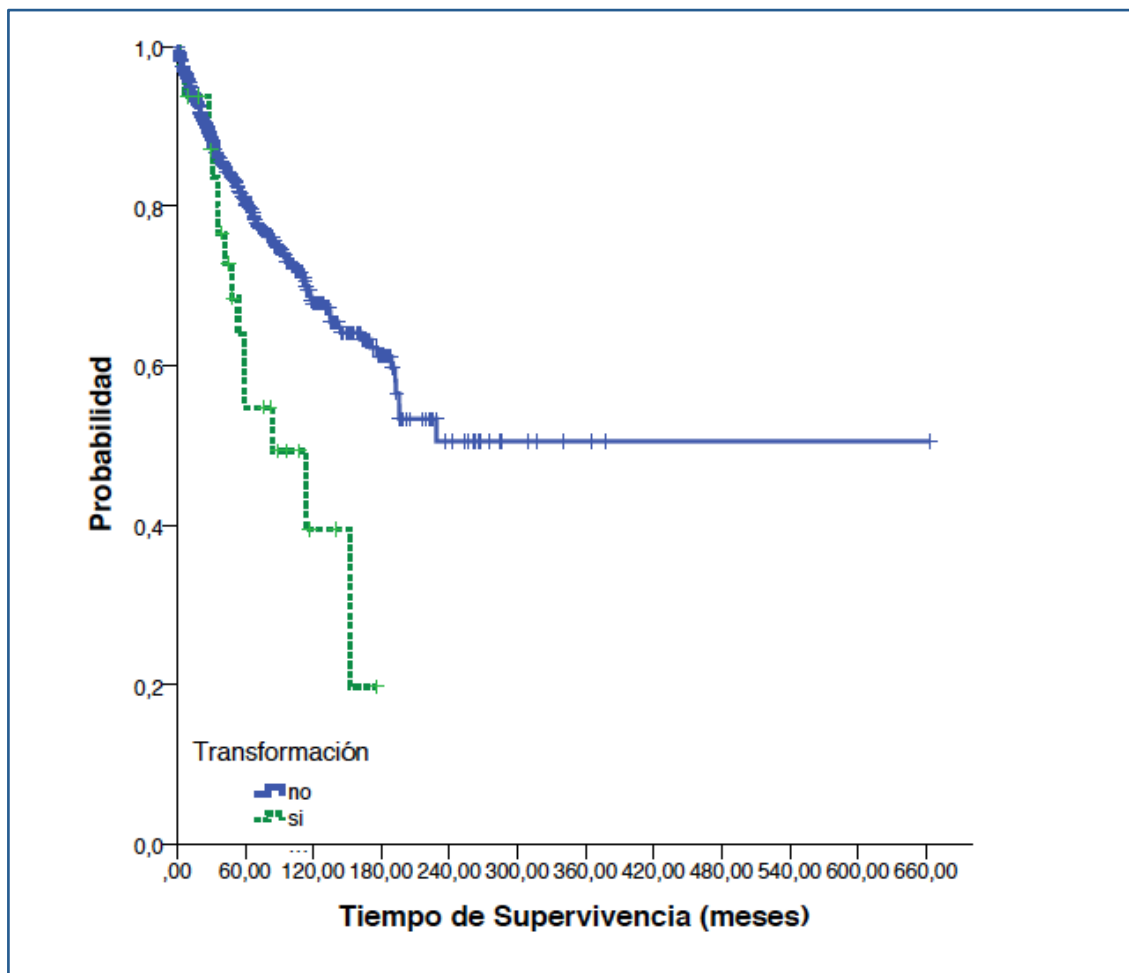
Figura 22. Curvas de supervivencia global según el número de localizaciones extranodales afectadas



➤ LINFOMAS FOLICULARES TRANSFORMADOS

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) en las medianas de supervivencia global en función de si los pacientes se habían transformado a un subtipo de linfoma más agresivo o no.

Figura 23. Curvas de supervivencia global según existiera transformación a un subtipo más agresivo o no



En la tabla 23 se exponen las medianas de supervivencia global (meses) en función de las diferentes variables analizadas, así como el IC 95% y la significación estadística (*p*).

Tabla 23. Medianas de supervivencia global en función de las variables

Características		N	Mediana (meses)	IC 95%	<i>p</i>
Edad	<60	551	NR	-	0,0001
	≥60	455	117,17	85,2-149,1	
Género	Varón	472	192,1	170,48-213,79	0,069
	Mujer	534	NR	-	
Grado histológico	I	320	228,4	-	0,842
	II	295	195,7	-	
	III	119	NR	-	
	IIIa	125	NR	-	
	IIIb	23	NR	-	
	Centrofolicular Cutáneo	12	NR	-	
	Centrofolicular Difuso	50	NR	-	
Origen Primario	Nodal	845	228,4	-	0,306
	Extranodal	161	192,6	-	
Estadio Ann Arbor	I	128	NR	-	0,0001
	II	145	192,66	-	
	III	263	NR	-	
	IV	467	176,08	136,02-216,14	
ECOG	0	578	NR	-	0,0001
	1	333	176,08	138,22-213,94	
	2	66	54,34	27,39-81,29	
	3	23	17,73	2,97-32,48	
	4	4	1,74	0-7,25	

Afectación Médula Ósea	No	616	NR	-	0,002
	Sí	387	152,13	117,21-187,06	
Síntomas B	No	794	NR	-	0,0001
	Sí	209	129,44	91,35-167,52	
Número de áreas ganglionares afectadas	>4	426	176,08	149,88-202,28	0,037
	≤4	577	NR	-	
Masa bulky	No	767	NR	-	0,016
	Sí	239	170,4	118,19-222,66	
Número de localizaciones extranodales	0	564	NR	-	0,002
	1	334	192,66	-	
	>1	108	135,26	95,7-174,8	
VIH	No	1004	-	-	0,336
	Sí	2	-	-	
Hemoglobina	<12g/dl	235	192,1	-	0,019
	≥12g/dl	771	NR	-	
LDH	Normal	757	NR	-	0,0001
	Elevada	248	143,94	104,65-183,24	
FLIPI	0		NR	-	0,0001
	1		NR	-	
	2		228,42	154,11-302,72	
	3		118,02	59,72-176,33	
	4		103,15	57,37-148,94	
	5		40,98	32,51-49,62	
β2microglobulina	Normal	598	NR	-	0,0001
	Elevada	328	135,26	105,82-164,7	

NR: mediana de supervivencia no alcanzada porque sobreviven > 50% de los pacientes durante todo el tiempo de seguimiento.

1.4. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

Realizamos un análisis univariante mediante el producto límite de Kaplan-Meier, de todas las variables clínicas enumeradas en el apartado de “Material y Métodos”; comparamos las curvas mediante los test de Log Rank (Mantel-Cox) y Breslow; y encontramos como factores pronóstico negativos los siguientes: la edad de más de 60 años ($p < 0,001$), el estadio mayor a II ($p < 0,001$), el ECOG mayor a 1 ($p < 0,001$), la afectación de la médula ósea ($p = 0,006$), la presencia de síntomas B al diagnóstico ($p < 0,001$), la afectación de más de 4 áreas ganglionares ($p = 0,032$), la presencia de masa bulky ($p = 0,011$) y la afectación de más de una localización extranodal ($p = 0,006$).

El género, el grado histológico y el origen primario (nodal o extranodal) no fueron variables con significación estadística.

Tabla 24. Análisis univariante de las variables clínicas

		HR	IC 95%	<i>p</i>
Edad	<60	Cat. Ref		
	≥60	3,233	2,433-4,296	0,001
Género	Varón	Cat. Ref		
	Mujer	0,809	0,624-1,048	0,109
Grado histológico	I	Cat. Ref		
	II	1,131	0,819-1,562	0,452
	III	1,171	0,760-1,803	0,473
	IIIa	0,989	0,591-1,655	0,968
	IIIb	0,707	0,223-2,243	0,557
	Centrofolicular Cutáneo	0,694	0,170-2,827	0,611
	Centrofolicular Difuso	1,474	0,819-2,653	0,195
Origen Primario	Nodal	Cat. Ref		
	Extranodal	1,196	0,866-1,653	0,277

Estadio Ann Arbor	I	Cat. Ref		
	II	2,886	1,490-5,592	0,002
	III	3,048	1,633-5,689	0,001
	IV	3,468	1,916-6,275	0,001
ECOG	0	Cat. Ref		
	1	2,437	1,804-3,292	0,001
	2	6,768	4,525-10,124	0,001
	3	14,233	8,122-24,940	0,001
	4	35,511	10,446-107,506	0,001
Afectación Médula Ósea	No	Cat. Ref		
	Sí	1,437	0,108-1,864	0,006
Síntomas B	No	Cat. Ref		
	Sí	2,238	1,697-2,951	0,001
Número de áreas ganglionares afectadas	>4	Cat. Ref		
	≤4	0,753	0,581-0,976	0,032
Masa bulky	No	Cat. Ref		
	Sí	1,445	1,087-1,921	0,011
Número de localizaciones extranodales	0	Cat. Ref		
	1	1,495	1,129-1,979	0,005
	>1	1,746	1,176-2,592	0,006

En la Tabla 25 se expone el análisis univariante de las variables de tratamiento. Se obtuvo mejor tasa de supervivencia en el grupo de pacientes que había recibido tratamiento de quimioterapia con antraciclinas ($p < 0,001$).

Tabla 25. Análisis univariante de los tratamientos

		HR	IC 95%	p
Tratamiento	QT con antraciclinas	Cat. Ref		
	QT sin antraciclinas	1,912	1,305-2,800	0,001
	QT con antraciclinas y Rituximab	0,704	0,496-0,999	0,050
	QT sin antraciclinas y con Rituximab	1,257	0,766-2,063	0,365
	R monoterapia	1,084	0,514-2,289	0,831
	Cirugía	-	-	-
	Observación	2,558	1,014-6,452	0,046

El resultado del análisis univariante de las variables analíticas estudiadas, en el global de la población de los 1074 pacientes, mostró como factores de mal pronóstico estadísticamente significativos, tener una hemoglobina menor de 12g/dl ($p=0,017$), unos niveles de LDH mayor de los normales ($p<0,001$), una $\beta 2$ -microglobulina elevada ($p<0,001$) y un FLIPI elevado ($p<0,001$), (Tabla 26).

Tabla 26. Análisis univariante de las variables analíticas

		HR	IC 95%	p
Hemoglobina	<12g/dl	Cat. Ref		
	≥ 12 g/dl	0,704	0,529-0,938	0,017
LDH	normal	Cat. Ref		
	elevada	2,077	1,586-2,720	0,001
$\beta 2$microglobulina	normal	Cat. Ref		
	elevada	1,935	1,463-2,559	0,001
FLIPI	0	Cat. Ref		
	1	3,196	1,611-6,340	0,001
	2	4,804	2,476-9,321	0,001
	3	8,593	4,385-16,839	0,001
	4	10,228	5,006-20,899	0,001
	5	14,946	6,316-35,367	0,001

Las variables significativas en el análisis univariante de nuestra serie fueron incorporadas en un modelo multivariante (Tabla 27).

En el análisis multivariante, tras aplicar una estrategia de modelización hacia atrás no automática, permanecen como variables estadísticamente significativas: la edad >60 años, así como el ECOG y el FLIPI.

Tabla 27. Análisis multivariante. Características asociadas con Supervivencia Global

Variables	HR	IC 95% para HR		p
		Inferior	Superior	
ECOG				
ECOG (0)	Cat. Ref.			
ECOG (1)	1,774	1,293	2,434	<0,001
ECOG (2)	3,671	2,379	5,664	<0,001
ECOG (3)	9,162	5,086	16,505	<0,001
ECOG (4)	15,314	4,630	50,650	<0,001
FLIPI				
FLIPI (0)	Cat. Ref.			
FLIPI (1)	2,112	1,052	4,242	0,035
FLIPI (2)	2,519	1,271	4,992	0,008
FLIPI (3)	3,725	1,831	7,576	<0,001
FLIPI (4)	4,149	1,950	8,827	<0,001
FLIPI (5)	3,828	1,534	9,553	0,004
Edad > 60	1,966	1,445	2,676	<0,001

Cat. Ref.: Categoría referencia

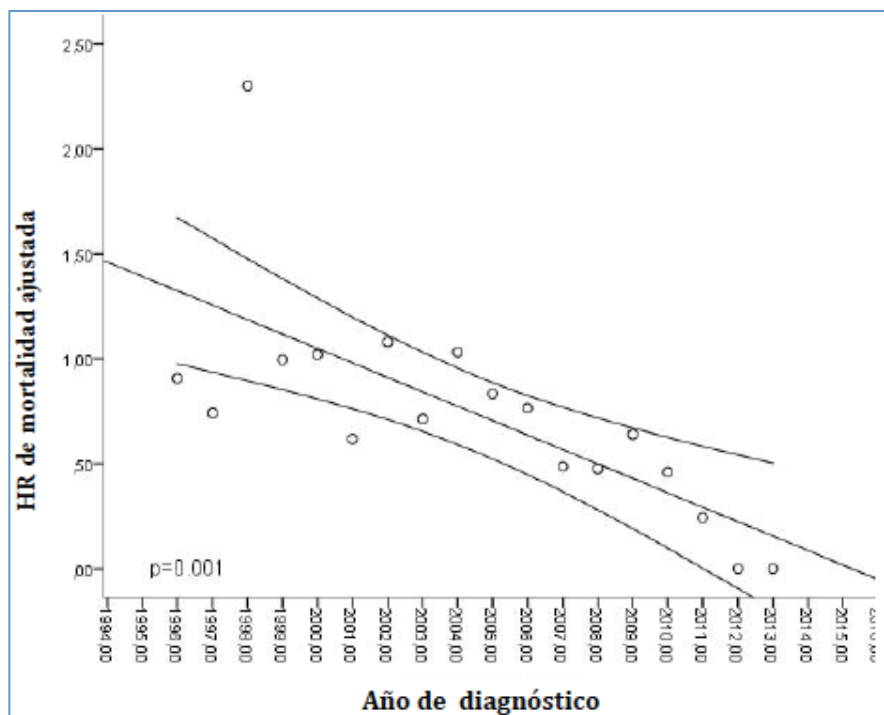
2. ANÁLISIS ESPECÍFICOS

2.1. RIESGO DE MUERTE SEGÚN EL AÑO DE DIAGNÓSTICO. VARIACIONES EN EL TIEMPO POR DÉCADAS DE DIAGNÓSTICO

Hemos estudiado si el riesgo de muerte variaba de acuerdo al momento del diagnóstico y del tratamiento empleado en ese momento, puesto que sabemos que los tratamientos han evolucionado y que nuestra serie cuenta con una amplia representación en las diferentes eras del calendario.

El riesgo de morir por linfoma ha ido disminuyendo progresivamente a lo largo de los años como se puede observar en la Figura 24. Así en la década de los noventa la Hazard Ratio era > 1 , mientras que en el año 2008 era de 0,50 y menor de 0,50 a partir de entonces. Lo que implica un 50% de riesgo menor de morir por linfoma en los últimos 8 años.

Figura 24. Tasa de riesgo de muerte ajustada al año de diagnóstico



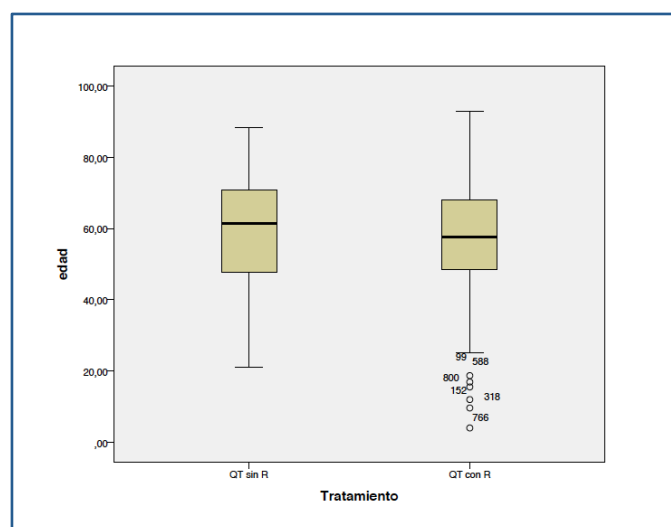
2.2. ANÁLISIS SEGÚN EL TRATAMIENTO REALIZADO

Sabemos que la incorporación del Rituximab a la quimioterapia ha sido uno de los grandes cambios en el tratamiento del Linfoma Folicular y que según nuestro modelo, la introducción de este anticuerpo monoclonal ha supuesto un mejor pronóstico para los pacientes. Por este motivo, quisimos saber qué factores se encontraban asociados al mismo y si podría existir algún factor confusor.

En la figura 24 se comprueba esa franca disminución del riesgo de muerte; teniendo en cuenta que la introducción del Rituximab fue a finales de los años 90, aunque es en 2005, cuando se publican casi simultáneamente tres trabajos; demostrando que la inmunquimioterapia en primera línea mejoraba la supervivencia de los pacientes con Linfoma Folicular.

Analizamos dos grupos de tratamiento, los que recibieron tratamiento de quimioterapia sin Rituximab y los que recibieron tratamiento de quimioterapia con Rituximab. Como se puede ver en la figura 25, en el diagrama de cajas, la mediana de edad en el grupo de tratamiento de quimioterapia sin Rituximab fue de 61 años, mientras que en el grupo de quimioterapia con Rituximab fue de 57 años.

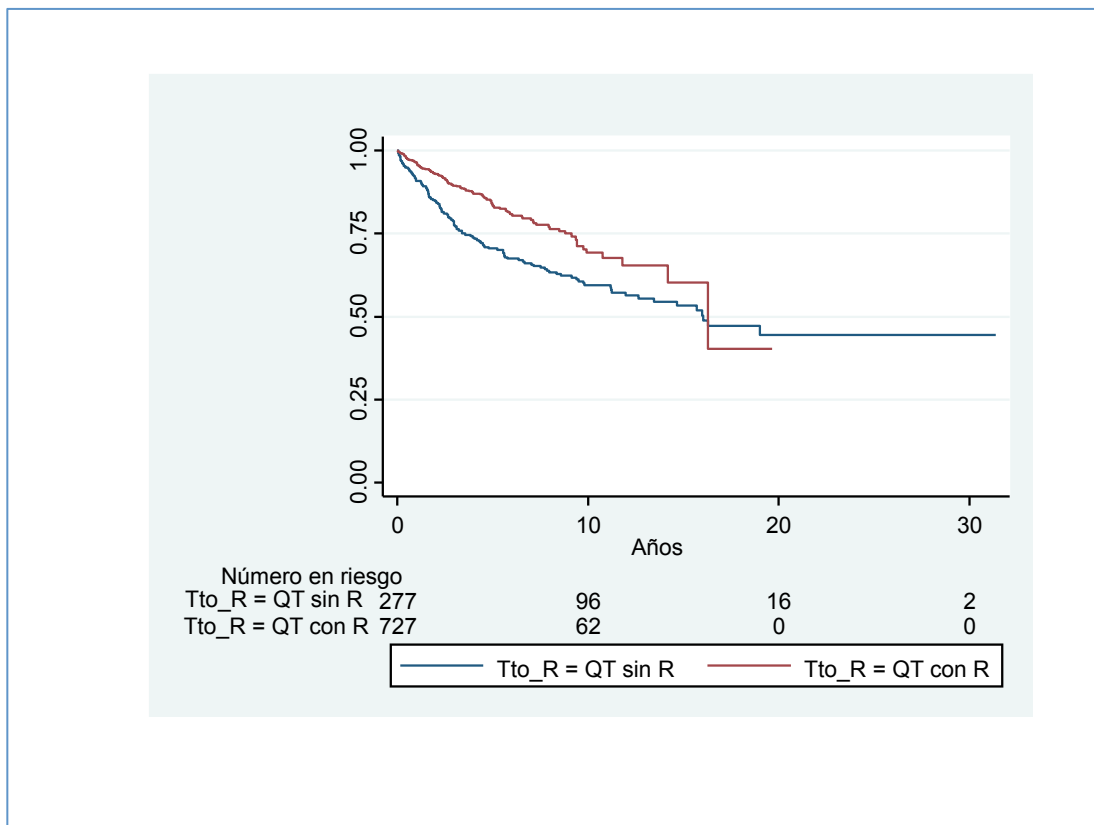
Figura 25. Mediana de edad según el tratamiento recibido



Analizamos también en nuestra serie la influencia del tratamiento en la supervivencia global, así en la figura 26 se pueden observar las curvas de supervivencia global de toda la serie en función de si recibieron tratamiento con Rituximab o no. La adición de Rituximab a la quimioterapia se asoció con una supervivencia global significativamente superior ($p < 0,0001$), comparada con la observada en el grupo que recibió tratamiento sin Rituximab, con una mediana de seguimiento de 60 meses (0,13-663).

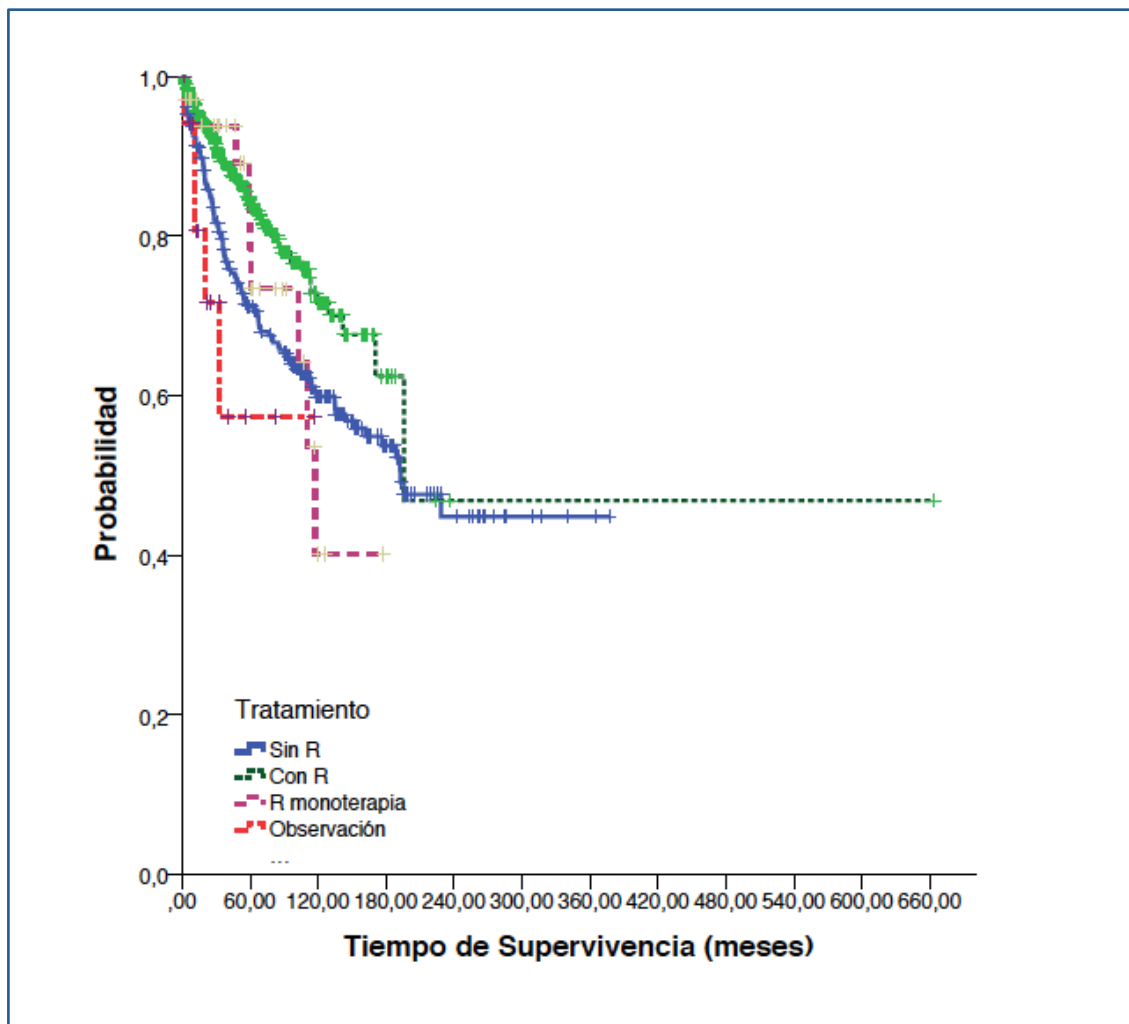
La mediana de supervivencia fue de 192 meses (IC 95%, 136-249) en los pacientes que recibieron quimioterapia sin Rituximab y 195 meses en los pacientes que recibieron quimioterapia con Rituximab.

Figura 26. Curvas de supervivencia global según el tratamiento recibido (I)



Comparando las medianas de supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia con o sin Rituximab, con los tratados con Rituximab en monoterapia, con aquellos en los que se decidió observación, vemos las siguientes diferencias a favor del grupo que recibió quimioterapia con Rituximab. Los pacientes que recibieron Rituximab en monoterapia tenían una mediana de supervivencia de 117 meses (IC 95%, 97-136) y no se alcanzó la mediana de supervivencia en los pacientes en los que se decidió observación. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,0001$).

Figura 27. Curvas de supervivencia global según el tratamiento recibido (II)



Como no se puede observar la mediana de supervivencia para los pacientes diagnosticados a partir de 2005, se muestra el percentil 25 de supervivencia, lo que quiere decir que el 25% de los pacientes diagnosticados antes de 2005 murieron a los 5,5 años, vs el 25% de los pacientes diagnosticados después de 2005 y tratados sin Rituximab que murieron a los 3,4 años y a los 8,4 años el 25% de los pacientes diagnosticados después de 2005 y tratados con Rituximab.

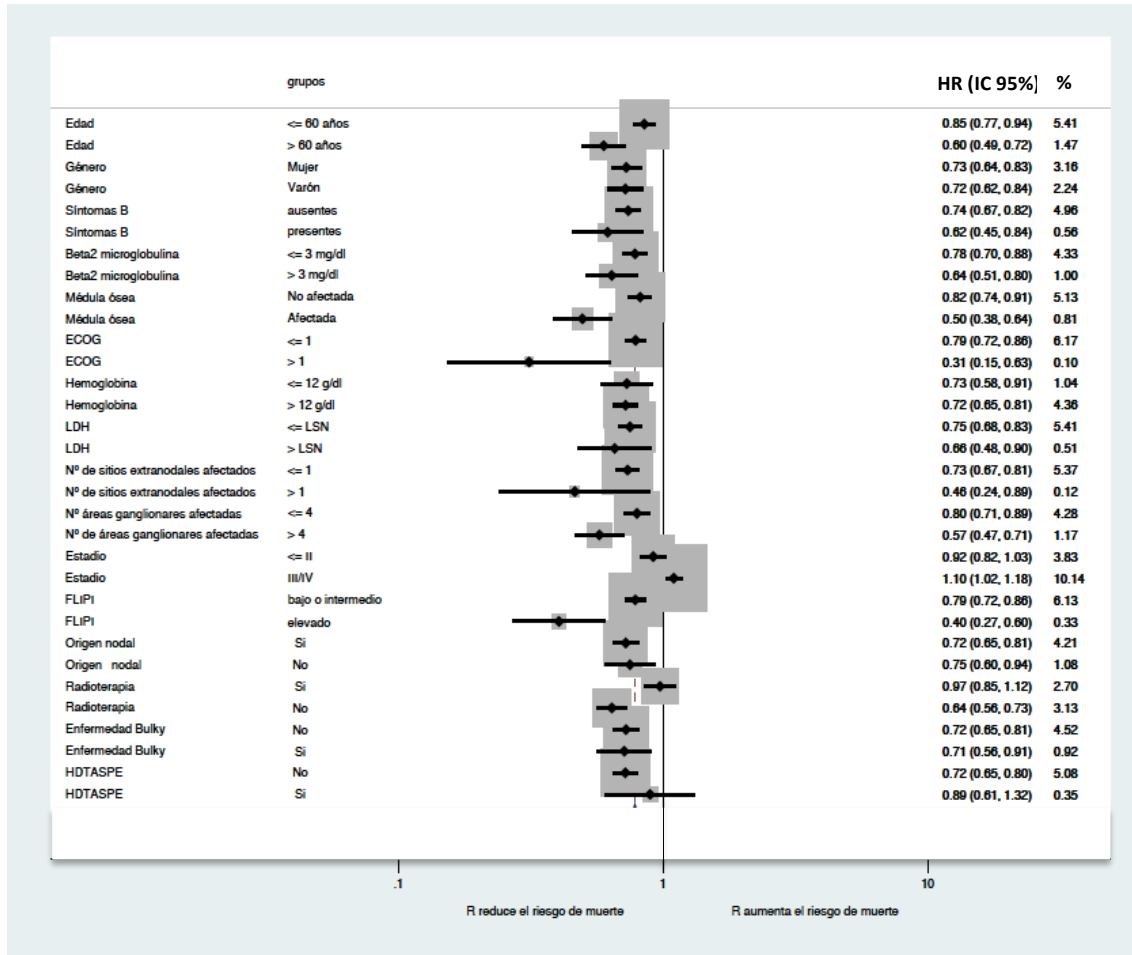
Tabla 28. Incidencia anual y percentiles de supervivencia

Diagnósticos y tratamientos	Tasa de incidencia anual	N	Percentil de Supervivencia		
			25%	50%	75%
Diagnosticados < 2005	0,04	424	5,5	16,29	-
Diagnosticados > 2005 sin R	0,07	49	3,4	-	-
Diagnosticados > 2005 con R	0,03	531	8,4	-	-
Total	0,04	1004	7,05	19,01	-

En nuestro análisis observamos que la incorporación de Rituximab a los tratamientos de quimioterapia reducía la mortalidad en la mayoría de los factores pronóstico.

Específicamente en el caso de los estadios, en los que recibieron radioterapia y en los que recibieron HDTASPE, el intervalo de confianza incluían el 1. Esto significa que en el caso de que un paciente recibiera radioterapia, o independientemente del estadio o si recibía HDTASPE, la adición de Rituximab no implicaría una reducción del riesgo de muerte.

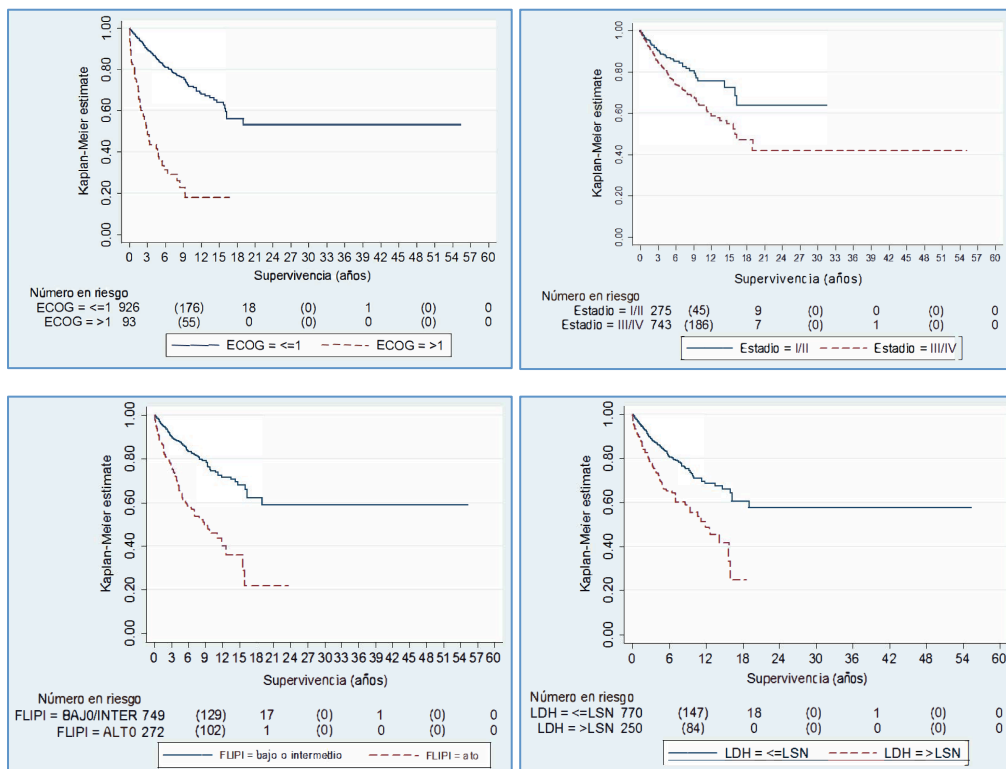
Figura 28. Forest plot del efecto de la adición del Rituximab en la supervivencia global de acuerdo a las características basales



Una vez observadas las diferencias en la supervivencia global según si los pacientes hubieron recibido o no Rituximab en el tratamiento, intentamos evaluar si había habido factores diferenciales entre ambos grupos.

En la figura 29 se muestra las variables significativas en el análisis univariante.

Figura 29. Curvas de supervivencia global según el ECOG, el estadio, el FLIPI y la LDH



El análisis univariante de nuestra serie mostró, que fueron factores de peor pronóstico en el grupo de pacientes que recibió tratamiento de quimioterapia con Rituximab: la edad de más de 60 años (p=0,05); el performance status, ECOG > 1 (p=0,002); los estadios III-IV (p=0,004); la mayor afectación nodal y extranodal (p=0,003), los niveles de LDH elevados (p=0,007) y el FLIPI elevado (p=0,02), Tabla 29.

Tabla 29. Factores de peor pronóstico en el grupo de Rituximab

		TRATAMIENTO						
		QT sin R		QT con R				
		Recuento	%	Recuento	%	Total	%	p
GÉNERO	VARÓN	136	46,3	369	47,4	505	47,1	0,784
	MUJER	158	53,7	410	52,6	568	52,9	
EDAD	< 60	147	50,0	441	56,6	588	54,8	0,054
	≥ 60	147	50,0	338	43,4	485	45,2	
ECOG	0	143	48,8	465	59,8	974	91	0,002
	1	110	37,5	256	32,9			
	2	28	9,6	40	5,1			
	3	11	3,8	14	1,8			
	4	1	0,3	3	0,4			
GRADO HISTOLÓGICO	I	125	47,5	215	29,1	340	34,0	0,0001
	II	80	30,4	236	32,0	316	31,6	
	III	22	8,4	107	14,5	129	12,9	
	IIIa	12	4,6	119	16,1	131	13,1	
	IIIb	3	1,1	20	2,7	23	2,3	
	Centro folicular cutáneo	7	2,7	5	0,7	12	1,2	
	Centro folicular difuso	14	5,3	36	4,9	50	5,0	
ORIGEN PRIMARIO	NODAL	226	76,9	680	87,3	906	84,4	0,0001
	EXTRA NODAL	68	23,1	99	12,7	167	15,6	
ESTADIO ANN ARBOR	I	53	18,2	87	11,2	297	27,8	0,004
	II	47	16,2	110	14,1			
	III	74	25,4	199	25,5			
	IV	117	40,2	383	49,2			
NÚMERO DE ÁREAS GANGLIONARES AFECTADAS	≤ 4	189	64,9	426	54,7	615	57,5	0,003
	> 4	102	35,1	353	45,3	455	42,5	
HEMOGLOBINA	< 12	66	22,4	191	24,5	257	24,0	0,521
	≥ 12	228	77,6	588	75,5	816	76,0	
LDH	NORMAL	239	81,3	571	73,4	810	75,6	0,007
	ELEVADA	55	18,7	207	26,6	262	24,4	

FLIPI	0	58	19,7	113	14,5	449	41,8	0,02
	1	85	28,9	193	24,8			
	2	86	29,3	251	32,2			
	3	43	14,6	131	16,8			
	4	16	5,4	72	9,2			
	5	6	2,0	19	2,4			
B2MICROGLOBULINA	NORMAL	178	69,8	465	63,4	643	65,1	0,068
	ELEVADA	77	30,2	268	36,6	345	34,9	
AFECTACIÓN MÉDULA ÓSEA	NO	191	65,6	463	59,4	654	61,1	0,067
	SÍ	100	34,4	316	40,6	416	38,9	
SÍNTOMAS B	NO	234	80,4	612	78,6	846	79,1	0,555
	SÍ	57	19,6	167	21,4	224	20,9	
MASA BULKY	NO	231	78,6	588	75,5	819	76,3	0,297
	SÍ	63	21,4	191	24,5	254	23,7	
NÚMERO DE LOCALIZACIONES EXTRANODALES	0	175	59,5	426	54,7	958	89,3	0,003
	1	101	34,4	256	32,9			
	> 1	18	6,1	97	12,5			

No se llega al 100% en algunos casos por pruebas no determinadas en el 100%

2.3. SUPERVIVENCIA A 10 AÑOS DEL DIAGNÓSTICO

En el momento del análisis, el 19% estaban vivos aunque con enfermedad, el 59% estaban vivos sin enfermedad y el 22% estaban muertos.

2.3.1. Características del grupo de pacientes que viven más de 10 años

Estudiamos el grupo que conformaba la población que había vivido más de 10 años desde el diagnóstico. Fueron un total de 166 pacientes. De ellos, el 73% estaban libres de enfermedad.

La mediana de edad de estos pacientes fue de 51 años, 74 eran varones (45%) y 92 eran mujeres (55%), siendo esta diferencia no significativa ($p=0,497$).

Ninguno de los siguientes factores tuvo una especial significación estadística: género, número de áreas ganglionares afectadas, afectación o no de médula ósea, niveles de LDH, origen nodal o extranodal, presencia de masa voluminosa, valores de hemoglobina o transformación a un subtipo de linfoma más agresivo.

Sin embargo, como se expone en la tabla 30, el estadio de Ann Arbor \leq II ($p<0,01$), la edad $<$ 60 años ($p<0,0001$), un FLIPI bajo ($p<0,005$), los niveles normales de $\beta 2$ -microglobulina ($p<0,007$), la ausencia de síntomas B al diagnóstico ($p<0,01$), un ECOG 0-1 ($p<0,03$) y el tratamiento con antraciclinas y Rituximab ($p<0,0001$) y especialmente, si recibieron Rituximab ($p<0,0001$) fueron las variables que se asociaron significativamente con la supervivencia a los 10 años.

Tabla 30. Variables que se asociaron significativamente con la supervivencia a los 10 años

	N	%	<i>p</i>
Estadio Ann Arbor ≤ II	55	33,8	0,01
Edad < 60	118	71,1	0,0001
FLIPI bajo	87	52,5	0,005
β2microglobulina normal	103	75,2	0,007
No síntomas B	141	86,5	0,01
ECOG 0-1	160	97,6	0,03
Tratamiento QT (antraciclinas)+R	48	28,9	0,0001
Rituximab	65	39,1	0,0001

2.3.2. Comparación entre los que viven más o menos de 10 años

Analizamos los pacientes que vivieron más de 10 años frente a los que vivieron menos de 10 años.

Según el estadio al diagnóstico se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,019$), así de los 163 pacientes que seguían vivos a 10 años, 55 de ellos (34%) tenían un estadio \leq II y 108 (66%) tenían un estadio $>$ II.

De los 164 pacientes analizados que vivieron más de 10 años, 160 (98%) tenían un ECOG 0-1, y sólo 4 de ellos (2%) tenían un ECOG $>$ 1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,031$).

Tabla 31. Asociación de variables y supervivencia a 10 años

Variables		< 10 años	> 10 años	<i>p</i>
Edad	<60	442 (51,7%)	118 (71,1%)	0,0001
	≥60	413 (48,3%)	48 (28,9%)	
Género	Varón	408 (47,7%)	74 (44,6%)	0,497
	Mujer	447 (52,3%)	92 (55,4%)	
Grado histológico	I	259 (32,3%)	67 (45,2%)	0,011
	II	252 (31,3%)	45 (30,4%)	
	III	103 (12,8%)	17 (11,5%)	
	IIIa	117 (14,5%)	8 (5,4%)	
	IIIb	22 (2,7%)	1 (0,7%)	
	Centrofolicular Cutáneo	10 (1,2%)	2 (1,4%)	
	Centrofolicular Difuso	42 (5,2%)	8 (5,4%)	
Origen primario	Nodal	724 (84,7%)	134 (80,7%)	0,204
	Extranodal	131 (15,3%)	32 (19,3%)	
Estadio Ann Arbor	I	97 (11,4%)	32 (19,6%)	0,019
	II	123 (14,4%)	23 (14,2%)	
	III	232 (27,1%)	33 (20,2%)	
	IV	403 (47,1%)	75 (46,0%)	
ECOG	0	484 (56,6%)	100 (61%)	0,031
	1	282 (33,0%)	60 (36,6%)	
	2	63 (7,3%)	3 (1,8%)	
	3	22 (2,6%)	1 (0,6%)	
	4	4 (0,5%)	0 (0,0%)	
Afectación médula ósea	No	517 (60,5%)	104 (63,8%)	0,432
	Sí	338 (39,5%)	59 (36,2%)	

Síntomas B	No	667 (78,0%)	141 (86,5%)	0,015
	Sí	188 (22,0%)	22 (13,5%)	
Número de áreas ganglionares afectadas	>4	370 (43,3%)	61 (37,4%)	0,194
	≤4	485 (56,7%)	102 (62,6%)	
Masa bulky	No	645 (75,4%)	135 (81,3%)	0,11
	Sí	210 (24,6%)	31 (18,7%)	

Según el FLIPI, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$), así de los 166 pacientes que vivieron más de 10 años, 87 (52,5%) tenían un FLIPI bajo (0-1), 52 (31,3%) tenían FLIPI intermedio (2) y 27 (16,2%) un FLIPI alto (≥ 3).

Variables		< 10 años	> 10 años	<i>p</i>
Hemoglobina	<12g/dl	199 (23,3%)	37 (22,3%)	0,435
	≥12g/dl	656 (76,7%)	129 (77,7%)	
LDH	Normal	640 (74,9%)	130 (78,8%)	0,323
	elevada	215 (25,1%)	35 (21,2%)	
β2microglobulina	Normal	508 (63,3%)	103 (75,2%)	0,007
	elevada	294 (36,7%)	34 (24,8%)	
FLIPI	0	120 (14,0%)	38 (22,9%)	0,005
	1	225 (26,3%)	49 (29,6%)	
	2	265 (31,0%)	52 (31,3%)	
	3	146 (17,1%)	19 (11,4%)	
	4	78 (9,1%)	7 (4,2%)	
	5	21 (2,5%)	1 (0,6%)	

Las diferencias también fueron estadísticamente significativas ($p=0,0001$) según el tratamiento empleado. De los 166 pacientes que vivieron más de 10 años, 118 (71,1%) recibió tratamiento con antraciclinas y 65 (39,1%) recibió tratamiento con Rituximab.

Tabla 32. Asociación de tratamientos y supervivencia 10 años

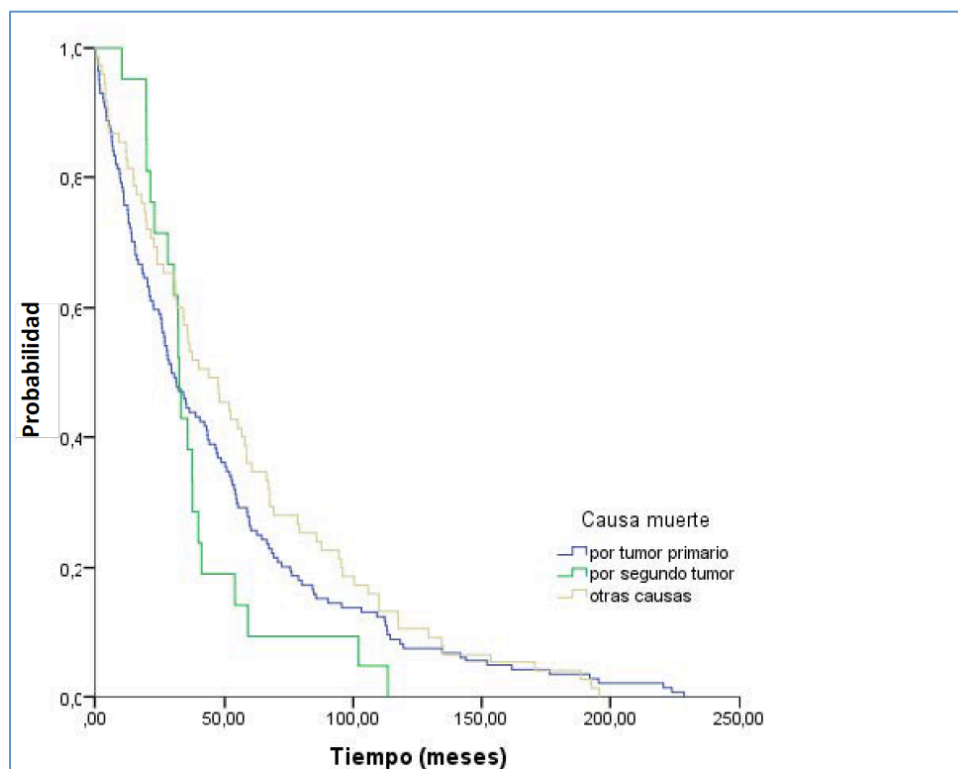
Variables		< 10 años	> 10 años	<i>p</i>
Tratamiento	QT con antraciclinas	87 (10,2%)	70 (42,2%)	0,0001
	QT sin antraciclinas	68 (8,0%)	30 (18,1%)	
	QT con antraciclinas y Rituximab	545 (63,8%)	48 (28,9%)	
	QT sin antraciclinas y Rituximab	90 (10,5%)	14 (8,4%)	
	Rituximab monoterapia	33 (3,9%)	3 (1,8%)	
	Cirugía	12 (1,4%)	1 (0,6%)	
	Observación	19 (2,2%)	0 (0,0%)	
	RT	No	687 (80,4%)	
Sí		168 (19,6%)	63 (38,0%)	
Transformación	No	826 (96,6%)	162 (97,6%)	0,637
	Sí	29 (3,4%)	4 (2,4%)	

3. CAUSAS DE MUERTE

La causa de muerte más frecuente fue por el tumor primario, 135 pacientes (60%) fallecieron a consecuencia del tumor primario, 21 pacientes (9,4%) fallecieron por segundos tumores y 68 pacientes (30,4%) fallecieron por otras causas.

En la figura 30 se puede ver la mediana de la supervivencia global de los pacientes, en función de la causa de muerte. La mediana de la supervivencia en aquellos pacientes que fallecieron por el tumor primario fue de 29,5 meses (IC 95%, 23,1-35,8), en aquellos que fallecieron por un segundo tumor fue de 32,5 (IC 95%, 30,8-34,2) y en los pacientes que fallecieron por otras causas fue de 43,8 (IC 95%, 28,7-58,9), sin ser las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,27$).

Figura 30. Curvas de supervivencia global según la causa de muerte



4. TASA ESTANDARIZADA DE MORTALIDAD (SMR)

La tasa estandarizada de mortalidad o SMR, es una cantidad, expresada como una proporción o un porcentaje, que permite cuantificar el aumento o la disminución de la mortalidad observada de la cohorte de estudio con respecto a la esperada en la población general.

La mediana de seguimiento fue de 55 meses, murieron 224 pacientes. La supervivencia global fue de 234 meses (IC 95%, 212-255).

4.1. COMPARACIÓN ENTRE LAS SMRS DEL GRUPO EN ESTUDIO Y LAS DE LA POBLACIÓN GENERAL

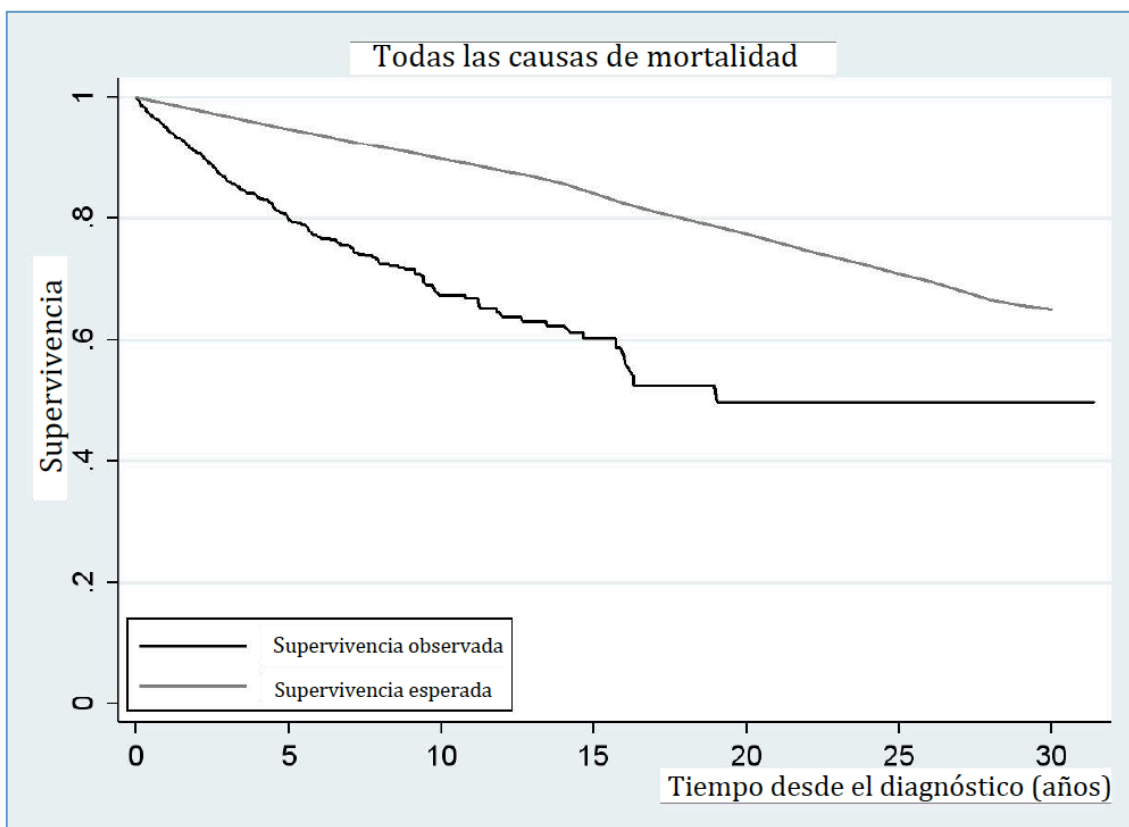
La tasa estandarizada de mortalidad, incluyendo todas las causas de muerte, fue de 2,54 (IC 95%, 2,22-2,90), es decir, esta población tiene el doble riesgo de muerte que la población general de la misma edad y género.

Tabla 33. SMR, incluyendo todas las causas de muerte

Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
Total	982	5613,448	219	86,26	2,539	2,224-2,898
Hombres	461	2652,698	115	52,09	2,208	1,839-2,650
Mujeres	521	2960,750	104	34,17	3,044	2,511-3,689

La curva de la incidencia acumulada de supervivencia se comparó con la curva de la incidencia acumulada de supervivencia esperada de la población general estandarizada para una distribución de la misma edad y sexo a la cohorte en estudio.

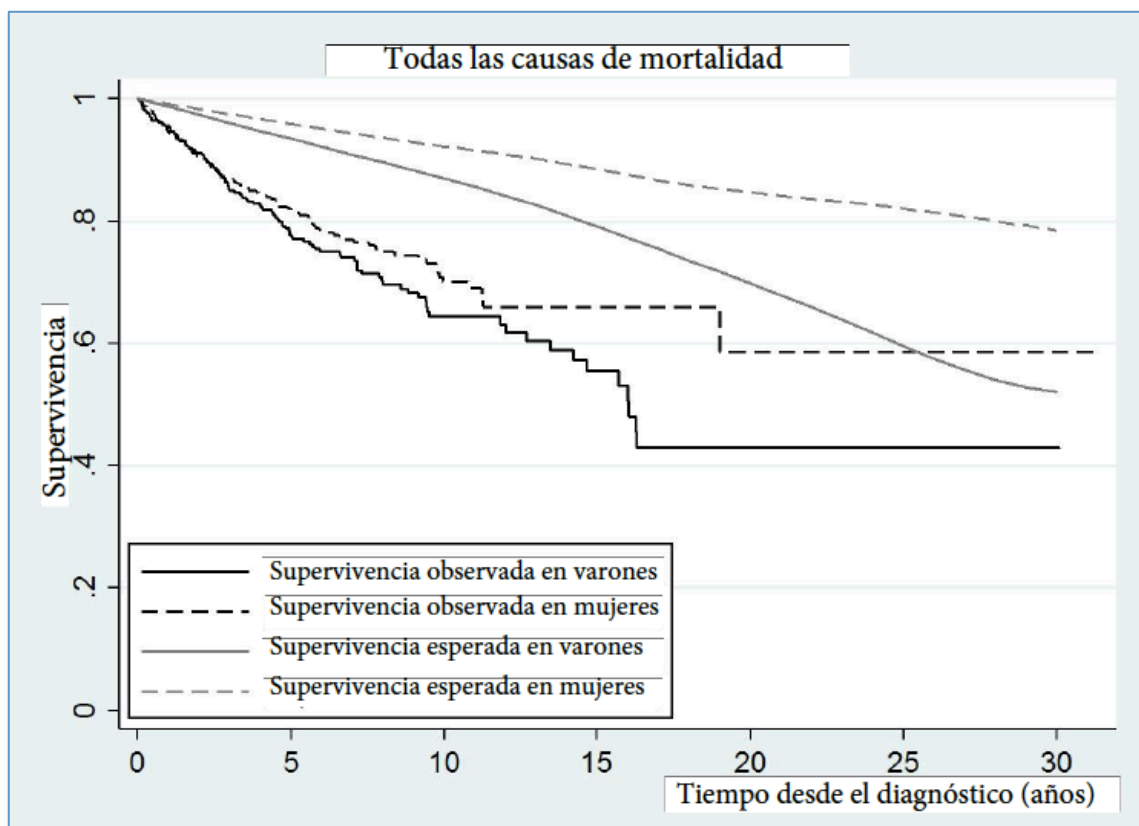
Figura 31. Probabilidad de supervivencia acumulada anual de la cohorte de pacientes con Linfoma Folicular en comparación con la probabilidad de supervivencia estimada de la población general



El riesgo es significativamente mayor para las mujeres, con una SMR de 3 (IC 95%, 2,51-3,69).

En la siguiente figura podemos ver la curva de incidencia acumulada de supervivencia anual para la cohorte de pacientes con Linfoma Folicular en comparación con la curva de incidencia acumulada de supervivencia estimada para la población general por sexos.

Figura 32. Probabilidad de supervivencia acumulada anual de la cohorte de pacientes con Linfoma Folicular en comparación con la probabilidad de supervivencia estimada de la población general, estratificada por sexos



También, el exceso de mortalidad fue mayor en edades más tempranas, así en aquellos menores de 40 años al diagnóstico fue de 5,55 (IC 95%, 2,89-10,66), comparado con 3,87 (IC 95%, 3,02-4,94) en pacientes con 40-60 años y 2,14 (IC 95%, 1,82-2,52) en mayores de 60 años.

Tabla 34. SMR en función de la edad

Edad al diagnóstico	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
<40	Total	114	942,623	9	1,62	5,545	2,885-10,657
	Hombres	59	465,374	5	1,00	5,005	2,083-12,025
	Mujeres	55	477,248	4	0,62	6,409	2,405-17,076
40-60	Total	440	2757,281	64	16,56	3,865	3,025-4,938
	Hombres	208	1265,591	34	10,82	3,143	2,246-4,398
	Mujeres	232	1491,691	30	5,74	5,227	3,655-7,476
>60	Total	428	1913,544	146	68,08	2,144	1,823-2,522
	Hombres	194	921,733	76	40,28	1,887	1,507-2,363
	Mujeres	234	991,811	70	27,81	2,517	1,992-3,182

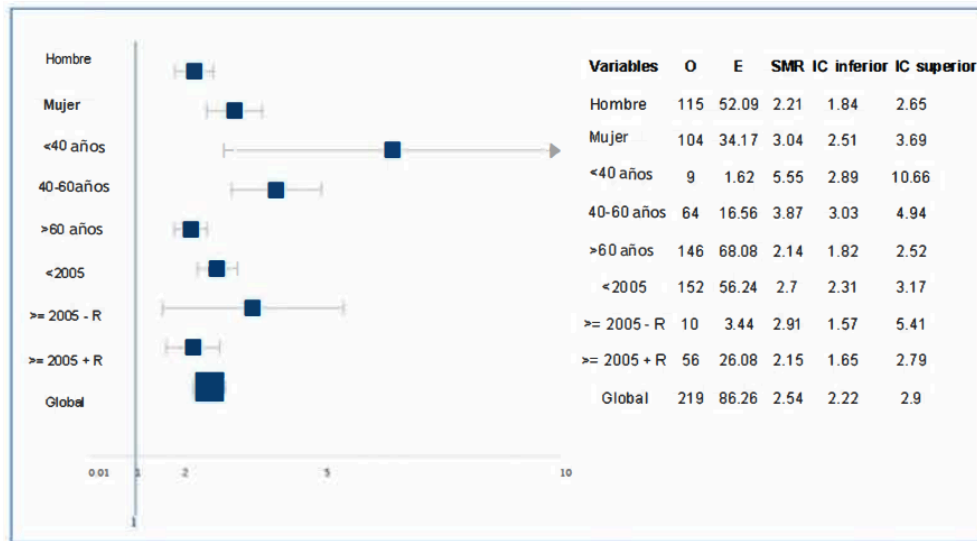
Es notable la amplitud del intervalo en aquellos con menos de 40 años al diagnóstico, ya que sólo había 9 muertes observadas en este subgrupo. Con el fin de evitar el sesgo, la información relativa al año del diagnóstico y el tratamiento con Rituximab se fusionaron. Por lo tanto, los pacientes que recibieron Rituximab se incluyeron en el grupo de pacientes diagnosticados después de 2005 (fecha en la que Rituximab se introdujo en los regímenes de quimioterapia), y, en consecuencia, todos los pacientes diagnosticados antes de 2005 no fueron tratados con Rituximab. En el análisis no ajustado, estos tres subgrupos presentan una SMR > 1 y un IC con la unidad excluida.

El análisis se repitió en un subgrupo de pacientes que excluyó a aquellos que murieron del tumor primario, con el fin de evaluar si otras circunstancias relacionadas con la enfermedad (tratamientos concomitantes, dosis de radiación, segundos tumores) eran la causa de la diferencia de mortalidad encontrada con la población general, una vez excluida la mortalidad por LF. Los resultados se muestran en la Figura 33B , y se observan los mismos patrones que en la figura

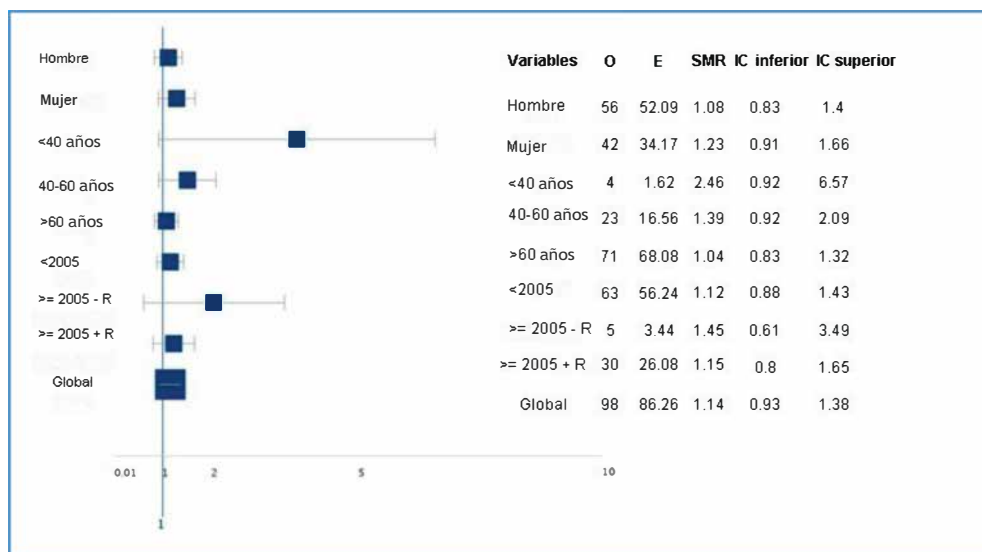
33A, aunque con unas SMRs más bajas y sin significación estadística, probablemente también relacionados con una reducción en el tamaño de la muestra.

Figura 33. Forest plots de SMRs, global y por subgrupos, para todas las causas de mortalidad (A) y para la mortalidad no causa específica (B)

A. Todas las causas de mortalidad.



B. Mortalidad no causa específica.



La SMR fue de 1,14 (IC 95%, 0,93-1,38) si excluimos el linfoma como causa de muerte.

Tabla 35. SMR, incluyendo todas las causas de muerte excepto el linfoma como causa de muerte

Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
Total	861	5613,448	98	86,26	1,1361	0,9320-1,3848
Hombres	402	2652,698	56	52,09	1,0750	0,8273-1,3969
Mujeres	459	2960,750	42	34,17	1,2290	0,9084-1,6632

En ninguno de los segmentos de edad estudiados, hubo un exceso de mortalidad estadísticamente significativo respecto a la población general del mismo sexo y edad, una vez excluido el linfoma como causa de muerte.

Tabla 36. SMR en función de la edad, excluido el linfoma como causa de muerte

Edad al diagnóstico	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
<40	Total	109	942,623	4	1,62	2,4644	0,9249-6,5661
	Hombres	56	465,374	2	1	2,0020	0,5007-8,0049
	Mujeres	53	477,248	2	0,62	3,2045	0,8014-12,8129
40-60	Total	399	2757,281	23	16,56	1,3891	0,9231-2,0903
	Hombres	190	1265,591	16	10,82	1,4790	0,9061-2,4142
	Mujeres	209	1491,691	7	5,74	1,2196	0,5814-2,5583
>60	Total	353	1913,544	71	68,08	1,0428	0,8264-1,3160
	Hombres	156	921,733	38	40,28	0,9435	0,6865-1,2966
	Mujeres	197	991,811	33	27,81	1,1868	0,8437-1,6693

Si consideramos todas las causas, la SMR en el periodo de 1980 a 2004, es de 2,7 (IC 95%, 2,30-3,16) y disminuye hasta 2,24 (IC 95%, 1,76-2,85) en etapas posteriores, periodo de 2005-2013. Sin embargo, esta influencia del periodo de calendario no se observa cuando excluimos al tumor. Por tanto, no parece haber más causas predisponentes que las propias emanadas de la enfermedad que contribuyan de forma significativa en la mortalidad de estos pacientes.

Tabla 37. SMR según diferentes periodos de calendario

Periodo de calendario	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
1980-2004	Total	409	3724,170	153	56,74	2,696	2,301-3,159
	Hombres	191	1730,393	83	35,12	2,364	1,906-2,931
	Mujeres	218	1993,777	70	21,63	3,236	2,561-4,091
2005-2013	Total	573	1889,279	66	29,52	2,236	1,757-2,846
	Hombres	270	922,305	32	16,98	1,885	1,333-2,665
	Mujeres	303	966,973	34	12,54	2,711	1,937-3,794

Tabla 38. SMR según diferentes periodos de calendario, excluido el linfoma como causa de muerte

Periodo de calendario	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
1980-2004	Total	319	3724,170	63	56,74	1,1103	0,8673-1,4212
	Hombres	146	1730,393	38	35,12	1,0822	0,7874-1,4872
	Mujeres	173	1993,777	25	21,63	1,1559	0,7810-1,7106
2005-2013	Total	542	1889,279	35	29,52	1,1856	0,8513-1,6513
	Hombres	256	922,305	18	16,98	1,0602	0,6680-1,6827
	Mujeres	286	966,973	17	12,54	1,3555	0,8427-2,1804

La influencia del Rituximab en el exceso de muerte arroja resultados interesantes. El exceso de mortalidad en los pacientes tratados con Rituximab es de 2,53 (IC 95%, 2,11-3,05) frente a 2,55 (IC 95%, 2,11-3,09) en aquellos que no recibieron Rituximab.

Tabla 39. SMR en los pacientes que recibieron Rituximab

Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
Total	713	3340,055	112	44,21	2,533	2,105-3,049
Hombres	337	1584,257	64	26,23	2,440	1,910-3,118
Mujeres	376	1755,797	48	17,98	2,669	2,011-3,542

Tabla 40. SMR en los pacientes que no recibieron Rituximab

Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
Total	268	2268,988	106	41,55	2,551	2,109-3,086
Hombres	123	1064,036	50	25,37	1,971	1,494-2,601
Mujeres	145	1204,953	56	16,19	3,460	2,663-4,496

Si excluimos en este análisis la población que muere por tumor, los datos nos informarían del efecto del Rituximab sobre la mortalidad no derivada por el tumor. En este caso, aquellos pacientes que recibieron Rituximab no tuvieron una mortalidad significativamente mayor, SMR 1,18 (IC 95%, 0,9-1,54) ni por género, ni por edad al diagnóstico, siendo superponibles los resultados a aquellos pacientes que no recibieron Rituximab. Esto sugiere que el Rituximab no proporciona un exceso de mortalidad a largo plazo. Por tanto, los pacientes con Linfoma Folicular, 10 años después del diagnóstico, tienen una probabilidad de morir similar a la población general, sin que la administración del fármaco más eficaz, el Rituximab, empeore o ponga en riesgo a largo plazo la supervivencia de esta población.

Tabla 41. SMR en los pacientes que recibieron Rituximab, excluido el linfoma como causa de muerte

Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
Total	653	3340,055	52	44,21	1,1762	0,8963-1,5436
Hombres	306	1584,257	33	26,23	1,2583	0,8946-1,7700
Mujeres	347	1755,797	19	17,98	1,0565	0,6739-1,6563

Tabla 42. SMR en los pacientes que no recibieron Rituximab, excluido el linfoma como causa de muerte

Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
Total	208	2268,988	46	41,55	1,1070	0,8292-1,4779
Hombres	96	1064,036	23	25,37	0,9067	0,6025-1,3644
Mujeres	112	1204,953	23	16,19	1,4210	0,9443-2,1384

El exceso de mortalidad fue mayor a edades más tempranas independientemente del empleo o no de Rituximab.

Tabla 43. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab

Edad al diagnóstico	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
<40	Total	76	472,901	4	0,76	5,256	1,973-14,005
	Hombres	40	237,854	3	0,41	7,277	2,347-22,562
	Mujeres	36	235,047	1	0,35	2,868	0,4039-20,3571
40-60	Total	349	1769,700	38	9,41	4,040	2,940-5,553
	Hombres	169	839,978	20	6,34	3,155	2,036-4,890
	Mujeres	180	929,722	18	3,07	5,871	3,699-9,318
>60	Total	288	1097,454	70	34,04	2,056	1,627-2,599
	Hombres	128	506,426	41	19,47	2,105	1,550-2,859
	Mujeres	160	591,028	29	14,57	1,990	1,383-2,864

Tabla 44. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab

Edad al diagnóstico	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
<40	Total	38	469,722	5	0,86	5,800	2,414-13,934
	Hombres	19	227,521	2	0,59	3,409	0,8525-13,6300
	Mujeres	19	242,201	3	0,28	10,893	3,513-33,775
40-60	Total	91	987,581	26	7,15	3,635	2,475-5,339
	Hombres	39	425,613	14	4,48	3,126	1,851-5,277
	Mujeres	52	561,969	12	2,67	4,489	2,549-7,904
>60	Total	139	811,685	75	33,54	2,236	1,783-2,804
	Hombres	65	410,902	34	20,30	1,675	1,197-2,344
	Mujeres	74	400,783	41	13,24	3,097	2,281-4,207

Si excluimos el linfoma como causa de muerte, en ninguno de los segmentos de edad estudiado hubo un exceso de mortalidad respecto a la población general del mismo sexo y edad, en función del uso o no de Rituximab:

Tabla 45. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab

Edad al diagnóstico	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
<40	Total	74	472,901	2	0,76	2,6281	0,6573-10,5083
	Hombres	38	237,854	1	0,41	2,4255	0,3417-17,2191
	Mujeres	36	235,047	1	0,35	2,8676	0,4039-20,3571
40-60	Total	325	1769,700	14	9,41	1,4886	0,8816-2,5134
	Hombres	158	839,978	9	6,34	1,4198	0,7387-2,7287
	Mujeres	167	929,722	5	3,07	1,6308	0,6788-3,9179
>60	Total	254	1097,454	36	34,04	1,0575	0,7628-1,4660
	Hombres	110	506,426	23	19,47	1,1810	0,7848-1,7773
	Mujeres	144	591,028	13	14,57	0,8923	0,5181-1,5367

Tabla 46. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab

Edad al diagnóstico	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
<40	Total	35	469,722	2	0,86	2,3199	0,5802-9,2759
	Hombres	18	227,521	1	0,59	1,7044	0,2401-12,0997
	Mujeres	17	242,201	1	0,28	3,6311	0,5115-25,7771
40-60	Total	74	987,581	9	7,15	1,2583	0,6547-2,4183
	Hombres	32	425,613	7	4,48	1,5628	0,7450-3,2781
	Mujeres	42	561,969	2	2,67	0,7481	0,1871-2,9912
>60	Total	99	811,685	35	33,54	1,0436	0,7493-1,4534
	Hombres	46	410,902	15	20,30	0,7388	0,4454-1,2255
	Mujeres	53	400,783	20	13,24	1,5109	0,9748-2,3419

Al igual que observamos anteriormente, las diferencias en la SMR en función del periodo del calendario, anterior o posterior a 2005, no se observan si excluimos el linfoma como causa de muerte, siendo muy superponibles tanto si recibieron Rituximab o no. Por tanto no parece haber más causa predisponente que el tumor primario.

Tabla 47. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab

Periodo de calendario	Grupo	N	Personas-años	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
1980-2004	Total	188	1580,416	56	18,13	3,089	2,377-4,014
	Hombres	87	707,012	35	10,45	3,348	2,404-4,663
	Mujeres	101	873,405	21	7,67	2,737	1,784-4,197
2005-2013	Total	525	1759,639	56	26,08	2,147	1,652-2,790
	Hombres	250	877,246	29	15,77	1,839	1,278-2,646
	Mujeres	275	882,393	27	10,31	2,619	1,796-3,818

Tabla 48. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab

Periodo de calendario	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
1980-2004	Total	220	2139,348	96	38,12	2,519	2,062-3,076
	Hombres	103	1018,976	47	24,16	1,945	1,462-2,589
	Mujeres	117	1120,372	49	13,95	3,511	2,654-4,646
2005-2013	Total	48	129,640	10	3,44	2,908	1,565-5,405
	Hombres	20	45,060	3	1,21	2,485	0,8014-7,7045
	Mujeres	28	84,580	7	2,23	3,138	1,496-6,581

Tabla 49. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab, habiendo excluido el linfoma como causa de muerte

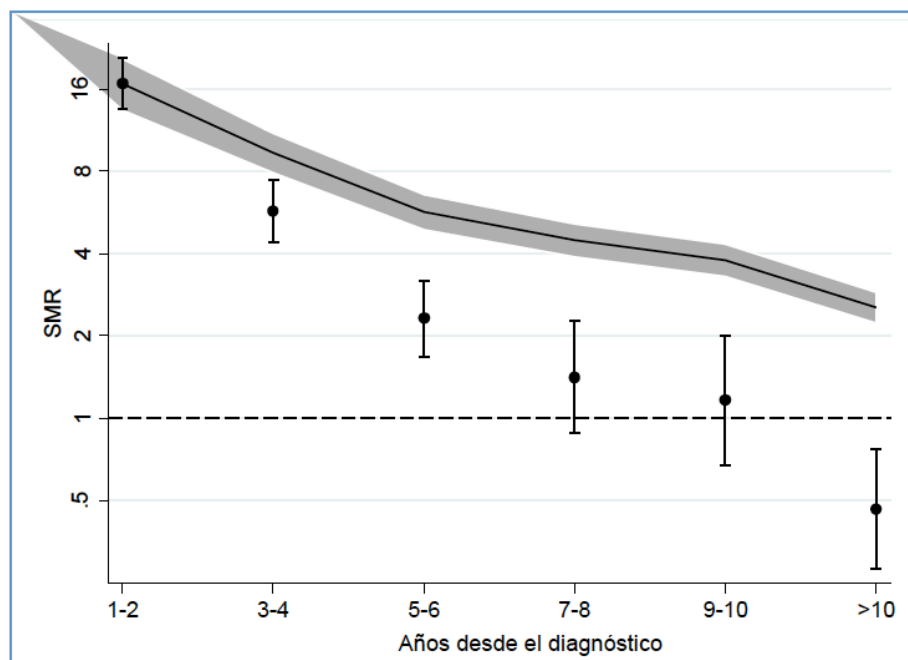
Periodo de calendario	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
1980-2004	Total	154	1580,416	22	18,13	1,2136	0,7991-1,8431
	Hombres	69	707,012	17	10,45	1,6260	1,011-2,616
	Mujeres	85	873,405	5	7,67	0,6516	0,2712-1,5654
2005-2013	Total	499	1759,639	30	26,08	1,1502	0,8042-1,6451
	Hombres	237	877,246	16	15,77	1,0145	0,6215-1,6560
	Mujeres	262	882,393	14	10,31	1,3578	0,8042-2,2926

Tabla 50. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab, habiendo excluido el linfoma como causa de muerte

Periodo de calendario	Grupo	N	Personas-año	Observadas	Esperadas	SMR	IC 95%
1980-2004	Total	165	2139,348	41	38,12	1,0757	0,7920-1,4609
	Hombres	77	1018,976	21	24,16	0,8692	0,5667-1,3331
	Mujeres	88	1120,372	20	13,95	1,4332	0,9246-2,2215
2005-2013	Total	43	129,640	5	3,44	1,4542	0,6053-3,4938
	Hombres	19	45,060	2	1,21	1,6566	0,4143-6,6237
	Mujeres	24	84,580	3	2,23	1,3447	0,4337-4,1693

Por último, la Figura 34 representa las SMRs en intervalos bianuales hasta 10 años desde el diagnóstico, y de 10 años en adelante. Esta figura muestra que los pacientes con un seguimiento de ≥ 10 años podrían ser considerados "curados" de la enfermedad, ya que se correspondería con la población general en términos de supervivencia. Por otra parte, a los 10 años desde el diagnóstico, la mortalidad experimentada por esta cohorte es más baja de la esperada, con una SMR de 0,46, (IC 95%, 0,28-0,77), siendo la tasa de mortalidad menor que la de la población general.

Figura 34. SMRs e IC 95% para todas las causas de mortalidad, representación bianual después del diagnóstico



El seguimiento a largo plazo de los pacientes ha permitido la obtención de datos a más de 10 años desde el diagnóstico del LF. Más del 10% de los pacientes incluidos en el estudio (N=163) tenía un seguimiento de más de 10 años, que puede conducir inevitablemente a una disminución en la precisión de las estimaciones.

4.2. EFS12/24

EFS (Event Free Survival) se define como el tiempo libre de evento, desde el diagnóstico hasta la progresión, recaída, retratamiento o muerte por cualquier causa y nos informa de los pacientes con progresión temprana. EFS12/24, se refiere a la supervivencia libre de evento a los 12 y a los 24 meses.

En nuestro estudio los pacientes que no lograron una EFS12/24, tuvieron una SMR mucho mayor que el resto, SMR 10,27 (IC 95%: 8,26-12,77) si no se alcanzó la EFS12 y SMR 8,42 (IC 95%: 7,06-10,04) si no se alcanzó la EFS24.

Figura 35. Forest plots de SMRs, en función de EFS12/24 para todas las causas de mortalidad

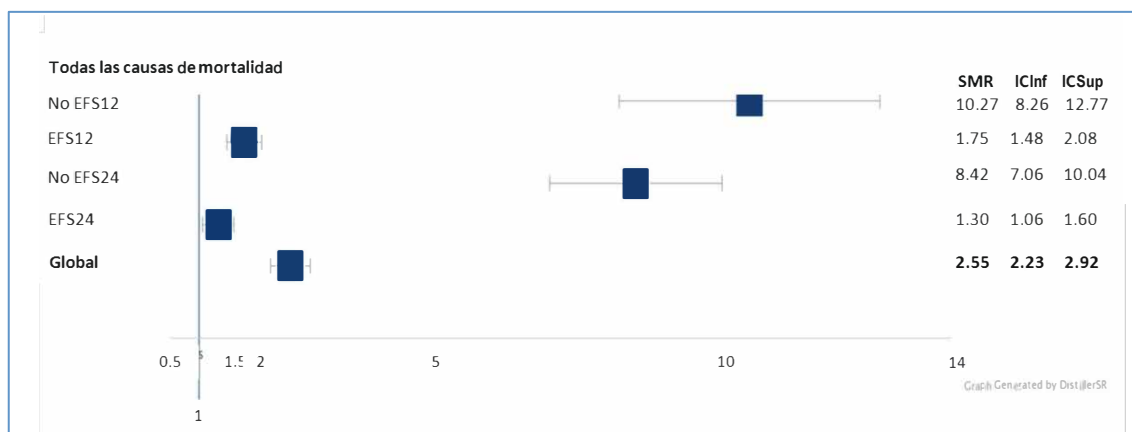
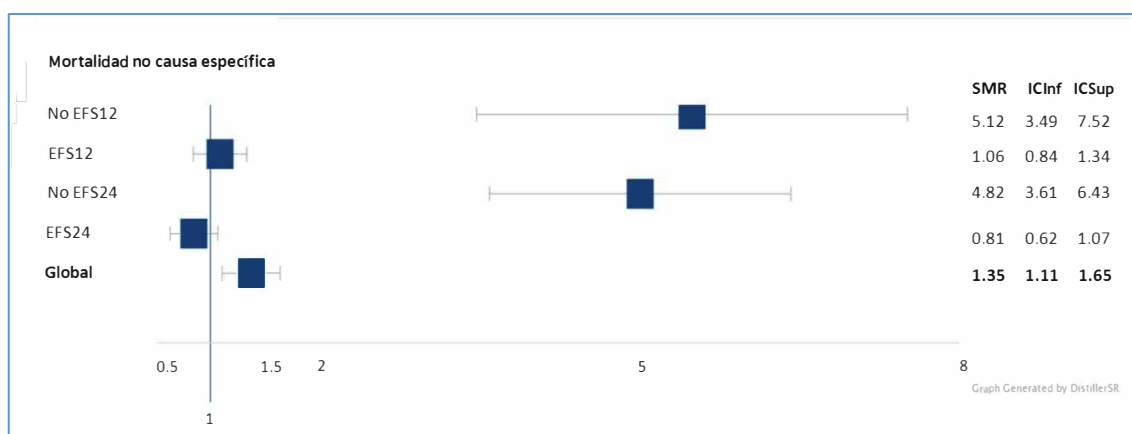


Figura 36. Forest plots de SMRs, en función de EFS12/24 para la mortalidad no causa específica



Si segmentamos la cohorte de acuerdo con EFS12 y EFS24, respectivamente, se pueden observar valores SMR mucho más altos en aquellos pacientes que no alcanzan la EFS a los 12 y 24 meses.

Figura 37. SMRs e IC 95%, en función de si los pacientes alcanzaban o no la EFS12, representación bianual después del diagnóstico

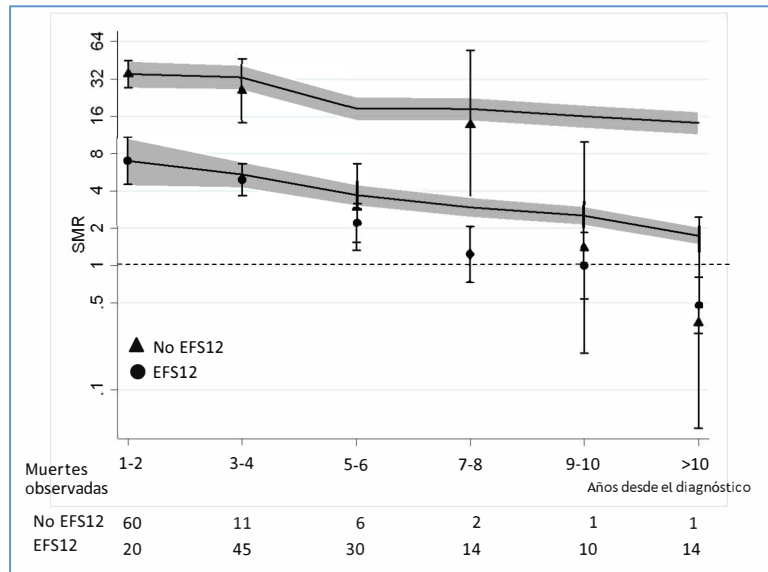
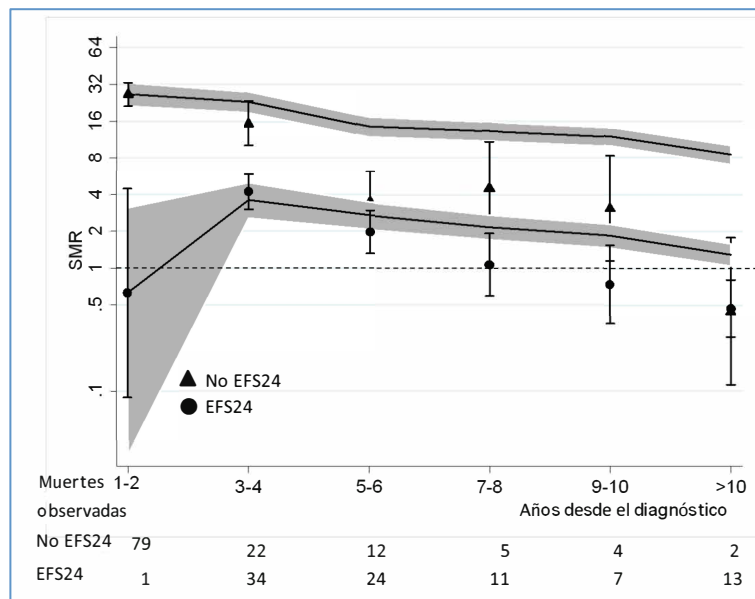


Figura 38. SMRs e IC 95%, en función de si los pacientes alcanzaban o no la EFS24, representación bianual después del diagnóstico



VI. DISCUSIÓN

El Linfoma Folicular es el segundo subtipo más común de los LNH después de los LBDCG, constituyendo en torno al 20-30% de todos los casos y más del 70% de los LNH indolentes^{302, 6}.

Los pacientes tienen por lo general una supervivencia prolongada, con medianas, en todas las series históricas, que pueden alcanzar o superar los 10 años. Tienen una elevada proporción de respuestas a los diferentes tratamientos administrados, aunque las respuestas se suceden de recaídas sucesivas con un intervalo de tiempo cada vez menor. A pesar de esta alta quimiosensibilidad, históricamente, ni la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad pudieron ser modificadas durante décadas, a pesar de haberse empleado diferentes estrategias terapéuticas como: “watchful waiting” para enfermedades asintomáticas, agentes alquilantes en monoterapia, combinaciones de quimioterapia con o sin antraciclinas, altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante, inmunoterapia, inmunoterapia con quimioterapia y radioinmunoterapia. Tampoco conocemos bien si se ha modificado la historial natural de la enfermedad.

En Noviembre de 1997, el Rituximab fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del LNH CD20+ folicular de bajo grado en recaída. Esta situación, ha hecho que en la última década, merced a la introducción de la quimioinmunoterapia y los tratamientos de consolidación y mantenimiento, la mediana de supervivencia haya aumentado a los 14 años y también haya aumentado la supervivencia sin progresión a los 5 años³⁰³. Esto se ha visto reflejado en estadísticas poblacionales³⁰⁴. Aunque este aumento de supervivencia se ha visto desde el año 2003, actualmente puede ser más significativo.

Debido a esta larga y peculiar historia natural casi todos los enfermos fallecen de su neoplasia, aunque algunos ensayos llevados a cabo en la era pre-

Rituximab muestran que entre un 15-20% de los pacientes nunca recaen o mueren sin enfermedad 20 años tras el inicio del tratamiento³⁰⁵.

Analizamos en nuestra serie la supervivencia global y el posible impacto en la misma, de las diferentes estrategias terapéuticas introducidas en la última década (uso o no de Rituximab, empleo o no de antraciclinas, etc.); así como los distintos factores pronóstico, para conocer si siguen siendo válidos en el momento actual. En la tabla 51 comparamos nuestra serie respecto a otras.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 58 años, similar a la objetivada en otras series, siendo el 46% de los pacientes mayores de 60 años. En cuanto al estadio, el 72% eran estadios III-IV.

La mediana de seguimiento fue de 55 meses para toda la serie, sin embargo de los 1074 casos, 471 tenían un seguimiento mayor de 48 meses. La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 90 meses, de ellos 403 estaban vivos con una mediana de seguimiento de 93 meses y 67 muertos con una mediana de 81 meses.

La mediana de supervivencia global fue superior a la objetivada en otras series; 234 meses (IC 95%, 212-255), es decir 19,5 años.

Algunas de las series con las que comparamos la nuestra son las siguientes:

En EEUU se analizó una cohorte de 14.564 pacientes, diagnosticados de LF de 1978 a 1999 del registro del SEER³⁰⁶ (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del NCI (National Cancer Institute) de 2002³⁰⁴. En la era de 1978 a 1985 la mediana de la supervivencia fue de 82 meses y de 87 meses en la era de 1986 a 1992. De 1993 a 1999 no se alcanzó la mediana de supervivencia. Hay que tener en

cuenta que fue en Noviembre de 1997 cuando el Rituximab fue aprobado por la US Food and Drug Administration para el tratamiento del LNH CD20+ folicular de bajo grado en recaída.

En The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center desde 1972 hasta 2002, se realizaron 5 estudios consecutivos con 580 pacientes no tratados previamente con LF estadio IV^{307, 308, 309, 310, 311, 312}. Se analizó la supervivencia global en estos 5 estudios, con un periodo de seguimiento de 25 años³¹³, observándose una mejoría tras la introducción de los nuevos regímenes de quimioterapia. La mediana de supervivencia global pasó de 7,2 años en el periodo de 1977 a 1982, a 13,6 años en el periodo de 1988 a 1992, no alcanzándose en los periodos de 1992 a 1997, y de 1997 a 2002. La tasa de supervivencia global a 5 años y de supervivencia libre de recaída mejoró de 64% a 95% y de 29% a 60%, respectivamente.

En The Stanford University Medical Center³¹⁴, se analizó una serie de 1.334 pacientes diagnosticados de LF y tratados de 1960 a 2003. Se consideraron 4 eras: era 1, pre-antraciclina (1960-1975, N=180), era 2, antraciclina (1976-1986, N=426); era 3, quimioterapia agresiva/análogos de purinas (1987-1996, N=471); era 4, rituximab (1997-2003, N=257). La mediana de la supervivencia global fue de 13,6 años, mejoró de 11 años en las eras 1 y 2 a 18,4 años en la era 3 y no se alcanzó en la era 4 ($p < 0,001$). Diversos factores, incluido el mejor tratamiento de soporte y la eficacia de los tratamientos en las recaídas, fueron los responsables de esta mejoría.

El IOSI (Oncology Institute of Southern Switzerland) analizó los patrones de supervivencia de los pacientes diagnosticados de LF y tratados desde 1979 a 2007³¹⁵. La base de datos electrónica de todos los casos de LNH tratados en la institución en ese periodo incluía 1.447, de estos, 281 casos eran LF grado 1-3a de acuerdo con la clasificación de la World Health Organization (WHO). Se dividieron

estos casos en 3 grupos según la era en la que fueron diagnosticados. El primer grupo (era 1) incluyó 73 pacientes (26%) diagnosticados antes del año 1989, cuando los agentes alquilantes representaban la principal arma terapéutica para los LF. El segundo grupo (era 2) incluyó 119 casos de LF (42%) diagnosticados desde el año 1990 al año 1999, cuando los regímenes de quimioterapia agresivos fueron introducidos junto con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). El último grupo (era 3) incluyó 89 casos (32%) de LF diagnosticados desde el año 2000 al año 2007, cuando se empezó a introducir la inmunoterapia anti-CD20 con Rituximab, sólo o en combinación con quimioterapia. La mediana de seguimiento fue de 10 años. La mediana de supervivencia global fue de 11 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia global entre las tres eras del estudio.

En Suecia se realizó un estudio poblacional nacional³¹⁶ con el objetivo de evaluar los patrones de supervivencia global en los pacientes con LF tras la introducción del Rituximab en primera línea e identificar los factores pronóstico en la era del Rituximab. En Suecia, el Rituximab en primera línea fue introducido gradualmente entre los años 2003 y 2007, con diferencias regionales. Se analizaron 2.641 pacientes diagnosticados de LF entre los años 2000 y 2010. La supervivencia global fue superior en la era del Rituximab. La supervivencia global a 5 y a 10 años fue del 71% y 54%, respectivamente. Este estudio demostró que después de la introducción del Rituximab, en una población no seleccionada, todos los grupos de edad se beneficiaban del tratamiento con Rituximab. Así, en los pacientes menores de 60 años, las tasas de supervivencia global a 5 y 10 años fueron del 87% y del 74% respectivamente en la era pre-rituximab (2000-2002) y del 91% y 83% en la era del Rituximab (2003-2010). En aquellos pacientes que tenían 70 años o más, las tasas de supervivencia global a 5 y a 10 años fueron en la era pre-rituximab del 44% y del 21% y en la era del Rituximab del 53% y del 32%, respectivamente.

En la revista Lancet Oncology, Milena Sant y colaboradores³¹⁷ publicaron los resultados del EURO CARE-5, estudio poblacional, que postulaba que las tasas de supervivencia a 5 años para los pacientes con neoplasias hematológicas habían aumentado durante los últimos 15 años. Ellos atribuyeron esta mejoría a la introducción de nuevos tratamientos: Rituximab para los LNH e Imatinib para la LMC (Leucemia Mieloide Crónica). Los datos se obtuvieron de 30 registros de toda Europa. Como limitaciones decir que no hubo una revisión anatomopatológica formal del material original y que no todos los países europeos estaban igualmente representados. El 56% de los datos procedía de Reino Unido y el 44% del resto de Europa, sin embargo no había datos de países como Portugal, Grecia, España, Finlandia o Suecia. Por lo tanto cualquier comparación regional debe hacerse con precaución. En el caso de los pacientes diagnosticados de LF la tasa de supervivencia global a 5 años aumentó de un 58,9% (1997-1999) a un 74,3% (2006-2008).

Tabla 51. Comparación con otras series

Autor	Población a estudio	Periodo de tiempo	N	Mediana de edad	Estadios	Mediana SG	Periodo de seguimiento
Swenson WT, 2005	Registro de Cáncer SEER	1978-1999	14.564	63 años 58% ≥ 60 años	I-IV 38,8 enfermedad avanzada	7 años 84 meses y 93 meses	25 años?
Fisher RI, 2005	5 estudios prospectivos SWOG	1974-2000	960	Rango 48-55	II (bulky)-III-IV	SG a 4 años 69-91%	30 años
Liu Q, 2006	5 estudios prospectivos de la Universidad de Texas/MDACC	1972-2002	580	72% < 60 años	100% estadio IV	12,7 años (152,4 meses)	25 años
Sacchi S, 2007	Estudios prospectivos GISL	1988-2004	438	69% < 60 años	IIB, III, IV 83% estadio III-IV	NR	4,8 años (58 meses)
Tan D, 2007	Universidad de Stanford	1969-2003	1.334	50 años 77% ≤ 60 años	I-IV 80% enfermedad avanzada	13,6 años (163,2 meses)	6,1 años
Sebban C, 2008	2 estudios prospectivos del GELA: GELF-86 Y GELF-94	1986-2001	364	49 y 50 años	II-IV > 75% estadio IV	9,52 años y NR	12,75 y 7,6 años (153 meses y 91 meses)
Conconi A, 2010	IOSI	1979-2007	281	58 años	I-IV 56 (20%), estadio III 133 (47%), estadio IV	11 años (132 meses)	10 años
Julén HR, 2015	Swedish Lymphoma Registry Study	2000-2010	2.641	65 años	I-IV 643 (25,4%), estadio III 970 (38,3%), estadio IV	SG a 5 y 10 años fue de 71 y 54%	7,8 años
Nicolas-Virelizier E, 2015	Centre Leon Berard, Lyon, France	1996-2010	247	57 años	I-IV 166, 68%, estadio III-IV (49% estadio IV)	SG a 3 años 91%	5 años (60 meses)
GOTEL	Registro de Linfomas Foliculares, España	1986-2012	1074	58 años	I-IV 72% estadios III-IV	19,5 años (234 meses)	4,5 años (55 meses)

Inicialmente, los Linfomas Foliculares son muy sensibles y responden a una amplia variedad de tratamientos quimioterápicos. Para diseñar el plan de tratamiento se deben tener en cuenta los factores pronóstico y la historia natural de la enfermedad.

Diversos factores pronóstico han sido identificados en un esfuerzo por predecir la evolución de los pacientes con Linfoma Folicular, incluyendo el FLIPI⁸⁹, que divide los casos de linfomas foliculares en tres grupos con distintas probabilidades de supervivencia.

FLIPI es un índice pronóstico validado internacionalmente⁹⁰, que ofrece alguna esperanza de mejorar la categorización de los pacientes en los estudios clínicos. Desafortunadamente, se basa únicamente en los datos demográficos, clínicos y esto de alguna manera lo limita.

Sin embargo, modelos pronósticos que incorporan información biológica, como aquellos basados en perfiles de expresión génica, son potencialmente mucho más poderosos, pero requieren validación. A pesar de estas limitaciones, ha habido avances que en la década pasada que han mejorado la supervivencia de los pacientes con Linfoma Folicular.

En nuestra serie, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con FLIPI bajo/intermedio (<3) y los grupos con FLIPI alto (≥ 3) en términos de supervivencia global. Así, el análisis univariante mostró el FLIPI elevado como un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo ($p < 0,001$), concordante con otras series. En 2013 se publicaron los datos de un estudio prospectivo, observacional de 2.742 pacientes, tratados entre Marzo del año 2004 y Marzo del año 2007, en 265 centros de Estados Unidos, The National Lymphocare Study (NLCS)⁹². Este estudio mostró como el FLIPI era

también un factor pronóstico válido e importante para aquellos pacientes que recibían tratamiento con quimioinmunoterapia.

Actualmente se aplica el FLIPI2⁸⁰, una nueva variante de este índice pronóstico, que se ajusta mejor a la realidad actual del problema, pues ha sido desarrollado con pacientes tratados con inmunoterapia y los discrimina en grupos, de acuerdo con el intervalo libre de progresión de la enfermedad, que es una variable más apropiada para los linfomas foliculares. Utiliza un sistema de puntuación similar al FLIPI y en él siguen apareciendo la edad y el nivel de hemoglobina, y se añaden la afectación o no de médula ósea, el diámetro mayor del área afecta de mayor tamaño y el nivel de β 2-microglobulina, en sustitución del número de áreas ganglionares afectadas, el nivel de LDH y el estadio. Esta versión modificada del FLIPI fue validada tras la incorporación del Rituximab en la estrategia terapéutica³¹⁸. Sin embargo en nuestra serie no lo hemos podido aplicar porque no teníamos disponibles todos los parámetros biológicos y clínicos necesarios, ya que no fueron recogidos de forma rutinaria al diagnóstico.

Por tanto, los factores pronósticos en nuestra serie son similares a los mencionados en otras series^{81, 82, 106, 134} que ya se han comentado. Son factores pronóstico la edad, los síntomas B, el estadio y el grado histológico, la afectación de la médula ósea, la afectación de otros órganos y los niveles de LDH y de β 2-microglobulina.

La edad es un factor pronóstico bien conocido, incluido en los dos índices pronósticos, FLIPI y FLIPI2.

Sabemos que el corte de edad, para los Linfomas Foliculares en los estudios tradicionales, se establece en 60 años; en un análisis en esa edad, observamos que la mediana de supervivencia global fue diferente según que al diagnóstico los

pacientes fueran mayores o menores de 60 años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. La mediana de supervivencia fue de 117 meses en los mayores de 60 años (IC 95%, 85-149), no alcanzándose en los menores de 60 años.

Investigando otros puntos de corte de edad, alternativos a los tradicionales 60 años, hemos observado un aumento en la supervivencia global en los pacientes menores de 40 años, sin alcanzar la mediana de supervivencia, alcanzando una mediana de supervivencia de 16,3 años en los pacientes mayores de 40 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,00001$) entre las curvas de supervivencia global. Estos resultados son similares a aquellos obtenidos en un estudio reciente de The Hospital Princess Margaret³¹⁹ en 61 pacientes menores de 40 años de edad, mostrando que el punto de corte clásico a los 60 años de edad podría no ser completamente adecuado; una edad más temprana puede reflejar mejor los factores pronósticos y más tarde la edad puede servir para identificar las causas de la mortalidad competitiva. Revisando esto, nuestros resultados sugieren que la edad da un mayor riesgo de muerte, independientemente del punto de corte que utilicemos.

Creemos que no se han investigado suficientemente las características clínicas de los pacientes jóvenes con LF.

Hasta la fecha sólo había dos estudios publicados sobre las características de los LF en adultos jóvenes. Sin embargo estos estudios estaban centrados en la patología molecular³²⁰ o fueron llevados a cabo en la era pre-rituximab³²¹.

Recientemente, se ha publicado un estudio que comparaba, las características clinicopatológicas de los 155 pacientes diagnosticados de LF antes de los 40 años de edad, con los de más edad, en una serie de 1.002 casos, en los

últimos 25 años, entre los años 1985 y 2010, en cuatro centros europeos³²². Se recogió información sobre características demográficas (edad, sexo y fecha de diagnóstico), características clinicopatológicas [grado histológico, afectación nodal y extranodal, estadio Ann Arbor, estado general (ECOG), síntomas B, lactato deshidrogenasa (LDH), β 2-microglobulina (β 2MG), tasa de eritrosedimentación (ESR) y enfermedad voluminosa (definida como > 7 cm)], así como el tipo de tratamiento de primera línea, patrón de recaída y los resultados de supervivencia y causa de la muerte. El FLIPI fue calculado usando dicha información. La supervivencia global, la supervivencia por causas específicas y la supervivencia libre de progresión fueron definidas de acuerdo con los criterios de respuesta revisados para los linfomas malignos¹⁰⁵. En esta serie, los pacientes menores de 40 años representaban el 15% de todos los casos de LF, este porcentaje es mayor que el reportado en otros registros: 5% en el estudio observacional de la base de datos de The Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG)³²¹ y del programa del NCI Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) desde el año 2004 al 2007 y 6% en el análisis de The National LymphomaCare Study (NLCS)³²³. Esta diferencia puede deberse a la selección de pacientes puesto que los casos son de centros de referencia. La comparación de las características clínicas al diagnóstico entre los pacientes ≤ 40 años y > 40 años se realizó mediante el análisis univariante. Los pacientes menores de 40 años tenían menor incidencia de niveles elevados de LDH, niveles elevados de β 2-microglobulina, y FLIPI de alto riesgo, mientras que la afectación de la médula ósea, masa bulky (>7 cm) y afectación de más de 4 áreas ganglionares fueron significativamente más frecuente en este grupo de edad. Tras una mediana de seguimiento de 10 años, los pacientes más jóvenes, en comparación con aquellos mayores de 40 años, tenían mejor supervivencia global, mejor supervivencia causa-específica y mejor supervivencia libre de progresión, con una tasa de supervivencia a 10 años de 81% vs 51% ($p<0,0001$), una tasa de supervivencia causa-específica a 10 años de 82% vs 60% ($p<0,0001$), y una supervivencia libre de progresión a 10 años del 39% vs 24% ($p=0,0098$). La mediana de la supervivencia global, en esta serie, para los pacientes menores de 40 años, fue de 24 años.

En nuestra serie³²⁴, fueron 96 pacientes, un 9%, los menores de 40 años. En estos, observamos diferencias estadísticamente significativas en el performance status (PS), así en este grupo de pacientes se observó un mayor porcentaje de ECOG ≤ 1 ($p=0,0001$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros analíticos: los pacientes menores de 40 años presentaban; unos niveles de hemoglobina superiores a 12g/dl, una menor incidencia de $\beta 2$ -microglobulina y de LDH elevada, estando esta última en el límite de la significación ($p=0,062$) y una menor incidencia de FLIPI de alto riesgo, sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros analizados.

Como ya se ha comentado, la mediana de la supervivencia global de los pacientes diagnosticados de LF, fue de aproximadamente 20 años en nuestra serie. Estudiamos si el riesgo de muerte había variado según el momento del diagnóstico y el tratamiento empleado. Observamos una disminución constante en la HR de muerte según avanzaban los años, de manera que el riesgo de morir por linfoma iba disminuyendo progresivamente a lo largo de los años. Así en la década de los noventa la HR era mayor de 1, mientras que en el año 2008 era de 0,50 y menor de 0,50 a partir de entonces. Lo que implica un 50% de riesgo menor de morir por linfoma en los últimos 8 años. Sería interesante, conocer si existe un porcentaje de pacientes con SLP más allá de 10 años. La habilidad del centro parece poco probable que sea la explicación de estos resultados, ya que es un estudio multicéntrico, y también una de la series más grandes publicadas, lo que da una consistencia clara a los resultados.

Sabemos que las tasas de supervivencia antes de la adición del Rituximab eran del 50-90% a 5 años. Actualmente los pacientes diagnosticados de Linfoma Folicular tienen por lo general una supervivencia más prolongada, con medianas que pueden alcanzar o superar los 10 años. Tienen una elevada proporción de respuestas a los diferentes tratamientos administrados, aunque las respuestas se suceden de recaídas sucesivas con un intervalo de tiempo cada vez menor. A pesar de esta alta quimiosensibilidad, históricamente, ni la supervivencia global ni la

supervivencia libre de enfermedad pudo ser modificada durante décadas, a pesar de haberse empleado diferentes estrategias terapéuticas. Varios ensayos clínicos fase III randomizados demostraron que añadir Rituximab a la quimioterapia estándar en primera línea mejoraba la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG)^{145, 147, 148, 149}.

Después de un análisis retrospectivo de la puntuación FLIPI, R. Marcus y colaboradores concluyeron que la supervivencia global mejoraba significativamente en todos los grupos de pacientes (FLIPI bajo, intermedio o alto), mientras que G. Salles y colaboradores encontraron que esto era cierto sólo para el grupo de pacientes con FLIPI alto. En un análisis retrospectivo de los pacientes con LF de The North Bavaria Cancer Registry³²⁵, los 46 pacientes que recibieron quimioterapia-Rituximab tuvieron una mejor supervivencia global que los 60 pacientes que recibieron sólo quimioterapia. Este estudio no mostró datos de SLP. S. Sacchi y colaboradores³²⁶ analizaron seis ensayos consecutivos del Gruppo Italiano Studio Linfomi entre los años 1988 y 2004 y compararon las tasas de supervivencia de los 61 pacientes con LF que recibieron en primera línea quimioterapia-Rituximab frente a los 246 pacientes que recibieron otros regímenes de quimioterapia. Este estudio mostró un beneficio en la SLP y en la SG en aquellos pacientes tratados con Rituximab. Sin embargo, la mediana de seguimiento fue corta (25 meses para aquellos pacientes que su tratamiento incluía Rituximab) y además los pacientes fueron seleccionados para ser incluidos en los ensayos clínicos. M. J. Overman y colaboradores³²⁷, demostraron un beneficio en la SG y en la SLP de los LF grado 3, en un estudio en el que incluyeron 45 pacientes tratados con Rituximab-CHOP y los compararon con 111 pacientes tratados con CHOP. Estos diferentes estudios demostraron que la combinación de Rituximab y quimioterapia mejora de forma significativa las tasas de supervivencia.

Recientemente, han sido publicados los datos de un estudio retrospectivo de 247 pacientes no seleccionados, diagnosticados de LF en una única institución (Centre Leon Berard, Lyon, France). Fueron tratados antes y después de la aprobación del Rituximab en Francia (2004), entre Enero de 1996 y Diciembre de 2010, con un largo periodo de seguimiento, 115 meses de mediana de seguimiento en la cohorte pre-rituximab y 46 meses en la cohorte de pacientes tratados después de la aprobación del Rituximab³²⁸. Este estudio confirma que el empleo de Rituximab en primera línea y especialmente en pacientes con FLIPI elevado muestra un beneficio significativo en la supervivencia, basándose en los datos de pacientes no seleccionados de una única institución. Después de la aprobación del Rituximab en 2004, encontraron un mayor uso de Rituximab, no sólo en asociación con quimioterapia, que fue su primera aprobación, sino también en monoterapia en LF de bajo grado. Observaron también una dramática reducción del uso de la radioterapia, mientras que la estrategia de “watchful waiting” seguía siendo una opción a considerar en los LF de bajo grado. Este estudio confirmó también el importante valor pronóstico de los niveles de LDH al diagnóstico para la supervivencia global y para la supervivencia libre de enfermedad y de la edad para la supervivencia global.

Varios estudios randomizados, en la era pre-rituximab, investigaron si la supervivencia global de los LF de bajo grado era diferente en función de si la estrategia terapéutica era “watchful waiting” o tratamiento activo al momento del diagnóstico y encontraron que no había diferencias^{94, 135}.

En la era del Rituximab, el manejo de los LF de bajo grado sigue siendo controvertido.

P. Colombat y colaboradores confirmaron, en un estudio retrospectivo, de 50 pacientes con LF de bajo grado, en primera línea, que el Rituximab en monoterapia (375mg/m², semanalmente, 4 dosis) conseguía una tasa de

respuestas del 73% con una tasa de RC del 27% al mes de tratamiento¹³⁸. Después de 7 años de seguimiento, la tasa de SLP y de SG fue del 15% y del 91,7%, respectivamente¹³⁹.

En el año 2012 P. Solal-Céligny y colaboradores publicaron un análisis de los datos del estudio F2 del registro de The International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project, donde se analizaron de forma retrospectiva 107 pacientes con LF de bajo grado que se manejaron con observación. Entre Enero de 2003 y Mayo de 2005 se incluyeron 1.093 pacientes en el estudio F2. El 84% de estos pacientes tenían un estadio III o IV. Se compararon los datos de esta cohorte con la de pacientes del mismo estudio pero inicialmente tratados con regímenes que contuviesen Rituximab, 242 pacientes, para llegar a saber si una actitud expectante inicial podía influir sobre la eficacia de los siguientes tratamientos. La supervivencia a 5 años fue similar en ambos grupos, 87% en el grupo de pacientes en observación vs 88% en el grupo de pacientes tratados inicialmente, concluyendo que en la era del Rituximab la estrategia de “esperar y ver” sigue siendo válida para los pacientes con factores pronóstico favorables y tumores de bajo grado (criterios GELF)¹³⁶.

La determinación del impacto del Rituximab en monoterapia en la supervivencia y en la calidad de vida debe esperar a un mayor seguimiento.

Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico fase III, randomizado, para evaluar el impacto pronóstico del Rituximab en monoterapia, en pacientes con LF de bajo grado (grado 1, 2 y 3a), en estadio avanzado, asintomáticos y sin masa bulky¹⁴². Se reclutaron 379 pacientes de 118 centros de Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda, Turquía y Polonia. En este estudio, los pacientes fueron randomizados 1:1:1, a “watchful waiting”, Rituximab 375mg/m² semanalmente durante 4 semanas (Rituximab de inducción), o Rituximab de inducción seguido de un esquema de mantenimiento de 12 infusiones, una infusión cada 2 meses

durante 2 años (Rituximab de mantenimiento). Hubo una diferencia significativa en el tiempo de inicio del nuevo tratamiento, con 46% de pacientes en el grupo de “watchful waiting” que no necesitaron tratamiento en 3 años comparado con el 88% de pacientes en el grupo de Rituximab de mantenimiento. 78% de los pacientes en el grupo de inducción de Rituximab no necesitaron tratamiento en 3 años, significativamente más que en el grupo de “watchful waiting” pero sin diferencias significativas comparado con el grupo de Rituximab de mantenimiento. Comparado con el grupo de “watchful waiting”, los pacientes en el grupo de Rituximab de mantenimiento tuvieron una mejoría significativa en el Mental Adjustment to Cancer scale score ($p=0,0004$) e Illness Coping Style score ($p=0,0012$) entre el momento inicial y el séptimo mes. Los pacientes en el grupo de Rituximab de inducción no demostraron mejoría en su calidad de vida comparado con el grupo de “watchful waiting”. Hubo 18 eventos adversos serios en los grupos de Rituximab (4 en el grupo de inducción con Rituximab y 14 en el grupo de mantenimiento), 12 de ellos fueron grado 3-4 (5 infecciones, 3 reacciones alérgicas, 4 casos de neutropenias), todos ellos completamente resueltos. Por tanto, con este estudio se puede concluir que el Rituximab en monoterapia es una opción de tratamiento para pacientes con LF en estadio avanzado, de bajo grado y asintomáticos.

La inmunoterapia en estadios avanzados se ha convertido en una piedra clave para pacientes con LF. Su adición a los tratamientos ha aumentado la tasa de respuestas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global⁷⁶.

Cuatro estudios randomizados demostraron una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión, el tiempo a la progresión o la supervivencia global al asociar Rituximab a la quimioterapia estándar en primera línea de tratamiento del LF.

-W. Hiddemann y colaboradores demostraron la seguridad y eficacia de Rituximab combinado con CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona) como primera línea. Fue un estudio alemán, llevado a cabo por The German Low Grade Lymphoma Study Group. Se trató de un estudio prospectivo fase III que analizó 428 pacientes, no tratados previamente, con LF avanzado. R-CHOP se asoció con un 60% de reducción en el riesgo de fallo de tratamiento, altas tasas de respuestas (96% vs 90%), aumento en el tiempo de remisión, duración de la respuesta e incluso beneficio en la supervivencia global¹⁴⁵. Los datos actualizados demostraron un beneficio en la supervivencia global con R-CHOP (90% vs 84% a 5 años; $p=0,0493$)³²⁹.

La asociación de Rituximab con otros esquemas ha mostrado una eficacia similar.

-R. Marcus y colaboradores llevaron a cabo un estudio europeo, que comparó la combinación de Rituximab con CVP con el mismo esquema sin Rituximab en 321 pacientes. Este estudio mostró superioridad en la tasa de respuestas (81% versus 57%) y en las RC (41% versus 10%). También se objetivó un aumento del tiempo de progresión (27 meses vs 7 meses) y mayor supervivencia a 4 años (83% vs 77%), todo ello sin aumento de toxicidad^{146, 147}.

-M. Herold y colaboradores¹⁴⁸ demostraron un aumento significativo de la supervivencia global con Rituximab, Mitoxantrone, Clorambucilo y Prednisolona (R-MCP) comparado con Mitoxantrone, Clorambucilo y Prednisolona (MCP) sólo, en pacientes con LF avanzado no tratados previamente. Las tasas de respuesta y RC fueron significativamente superiores en el brazo de R-MCP que en el brazo de MCP (tasa de respuestas, 92% vs 75%, $p=0,0009$; RC, 50% vs 25%, $p=0,004$). Con una mediana de seguimiento de 47 meses, la mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de supervivencia libre de progresión (SLP) fue

significativamente superior con R-MCP comparado con MCP (la SLE, no se alcanzó vs 26 meses, $p < 0,0001$; la SLP, no se alcanzó vs 28,8 meses, $p < 0,0001$). La supervivencia global (SG) fue superior también con R-MCP, siendo la tasa de SG a 4 años del 87% en el grupo de pacientes tratados con R-MCP vs 74% en el grupo tratado con MCP, $p = 0,0096$. Todo esto sin un aumento de la toxicidad.

-En The GELA-GOELAMS FL2000 Study¹⁴⁹, G. Salles y colaboradores inicialmente reportaron una mejoría significativa en la supervivencia global al añadir Rituximab al esquema de Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido, Prednisona, e Interferon comparado con Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido, Prednisona e Interferon solo (SG a los 42 meses, 91% vs 84%, $p = 0,029$), pero recientemente en el seguimiento a 5 años los datos sugieren que este beneficio sólo es para aquellos pacientes con FLIPI elevado¹⁵⁰.

Basado en estos estudios y en otros estudios poblacionales³³⁰, parece que la adición de Rituximab a los esquemas de quimioterapia ha logrado modificar la supervivencia global de nuestros pacientes. La única duda es a qué régimen de quimioterapia añadirlo.

Con el objetivo de aclararlo se pusieron en marcha dos estudios fase III; The National LymphoCare Study¹⁵⁵ y FOLL-05¹⁵⁶ del grupo italiano.

En The National LymphoCare Study, L. J. Nastoupil y colaboradores compararon la efectividad de los diferentes esquemas de Rituximab-quimioterapia en primera línea en la práctica clínica. Del total de 611 pacientes 47% recibieron R-CHOP (N=287), 31% recibió R-CVP (N=187) y 22% recibió R-Flu (N=137). Las

tasas de respuesta fueron altas (R-CVP 87%, R-CHOP 93%, R-Flu 94%; $p=0,017$). La mediana de seguimiento fue de 7,4 años. R-CVP se asoció con menor supervivencia global a 5 años (R-CVP 76%, R-CHOP 86%, R-Flu 86%; $p=0,021$) y menor supervivencia libre de progresión (R-CVP 49%, R-CHOP 58%, R-Flu 64%; $p=0,029$). No hubo diferencias significativas en supervivencia según el modelo ajustado de Cox para las características clínicas basales, según la región o según el tratamiento posterior (Rituximab de mantenimiento vs observación).

Debido a la diferencia en la tasa de segundos tumores (8% para R-FM, del 2% para R-CVP y del 3% para R-CHOP) y a la toxicidad que presenta, la quimioinmunoterapia con fludarabina no se considera una terapia óptima inicial para pacientes con LF.

En el estudio FOLL-05, llevado a cabo por la Fondazione Italiana Linfomi, R-CHOP y R-FM fueron superior a R-CVP en términos de tiempo a fallo de tratamiento a 3 años (62%, 59% y 46%, respectivamente) y SLP a 3 años (68%, 63% y 52%, respectivamente). R-FM resultó tener tasas más elevadas de neutropenia grado 3/4 (64%) comparado con R-CVP (28%) y con R-CHOP (50%). Durante el seguimiento se registraron 23 neoplasias secundarias: 4 en el grupo de R-CVP, 5 en el grupo de R-CHOP y 14 en el grupo de R-FM.

Por tanto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG o de SLP entre los diferentes esquemas de tratamiento: R-CHOP, R-CVP y R-FM.

El último fármaco que se ha incorporado al arsenal terapéutico de los linfomas foliculares es la Bendamustina. En un estudio fase III (StiL NHL1)¹⁵⁸ llevado a cabo por el StiL (Study Group Indolent Lymphomas) se comparó Rituximab combinado con Bendamustina con R-CHOP; demostrando que la combinación de Rituximab-Bendamustina produce un aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global comparado con R-CHOP en primera línea de tratamiento de LF avanzado. Sin embargo, este estudio fue realizado sin mantenimiento de Rituximab, luego no queda claro si la inducción con Rituximab-Bendamustina es comparable con el tratamiento de R-CHOP seguido de 2 años de mantenimiento con Rituximab.

Otro estudio randomizado, de no inferioridad, fase III, se realizó en EEUU, el estudio BRIGHT¹⁵⁹. Este estudio fue realizado para evaluar la eficacia y seguridad de Bendamustina-Rituximab comparado con el tratamiento estándar de inmunoterapia (R-CHOP y R-CVP) para pacientes con LNH indolente o Linfoma de Células del Manto no tratados previamente. El objetivo primario del estudio fue determinar si la tasa de respuestas completas con Bendamustina-Rituximab era no inferior a la del tratamiento estándar. La tasa de respuestas completas fue del 31% para Bendamustina-Rituximab y del 25% para R-CHOP/R-CVP. Los efectos adversos fueron diferentes. Mayor incidencia de vómitos y de reacciones de hipersensibilidad en el grupo de pacientes tratados con Bendamustina-Rituximab y mayor incidencia de neuropatía/parestesias y alopecia con los esquemas de tratamiento estándar.

Estos resultados indican que Bendamustina-Rituximab es una opción razonable de tratamiento de primera línea para los LF con un diferente perfil de toxicidad respecto a R-CHOP o R-CVP.

Las estrategias de mantenimiento no son nuevas en el LF. El equilibrio entre eficacia y toxicidad siempre ha sido un reto. Por ejemplo, IFN ha caído en desuso, a pesar de su eficacia reconocida²⁰¹ y pese a los informes favorables que indicaban que sus beneficios eran mayores que sus toxicidades³³¹. Tanto la radioinmunoterapia (RIT) como el Rituximab de mantenimiento han demostrado mejorar la calidad y duración de la remisión después de una quimioterapia de inducción.

Los datos más convincentes vienen de un ensayo clínico Europeo llamado FIT (First-line Indolent Trial)¹⁷⁶. Los pacientes diagnosticados de LF avanzado que habían obtenido una RP o una RC tras la primera línea de tratamiento, eran randomizados a observación vs Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan (Zevalin® Spectrum Pharmaceuticals, Irvine, California, USA). Cuando se inició el estudio, Rituximab no estaba aprobado como parte del tratamiento de primera línea, por este motivo la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento de inducción sin Rituximab. El tratamiento de consolidación con Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan prolongó de forma significativa la mediana de la SLP. Después de un periodo de observación de 3,5 años, la mediana de la SLP fue de 36,5 meses en el brazo de Zevalin vs 13,3 meses en el brazo control. En el seguimiento a 7,3 años la mediana de SLP fue de 4,1 años frente a 1,1 años en el brazo de observación¹⁷⁷.

El grupo GOTEL (Spanish Lymphoma Oncology Group) llevó a cabo un estudio fase II, prospectivo y multicéntrico para evaluar el papel de la consolidación con Yttrium-90 Ibritumomab en pacientes con LF de riesgo intermedio o alto después de 4 ciclos de R-CHOP y 2 ciclos más de CHOP¹⁷⁸. Se incluyeron 30 pacientes. La tasa de respuestas después de la consolidación fue del 93%. De los 18 pacientes que obtuvieron una RP después del tratamiento de inducción, 11 obtuvieron una RC tras el tratamiento de consolidación. La tasa de respuesta clínica completa fue del 76,6%. La toxicidad más importante fue la

hematológica, con 46% de trombopenia y 56% de neutropenia. Con una mediana de seguimiento de 26 meses, la SLP y la SG no se alcanzaron. Yttrium-90 Ibritumomab debería considerarse un tratamiento inicial en los pacientes con LF que no van a tolerar un tratamiento estándar de quimioterapia, por ejemplo pacientes frágiles o mayores y debe considerarse también como tratamiento de consolidación en aquellos pacientes de alto riesgo que han alcanzado una RP o una RC tras el tratamiento de inducción con el fin de aumentar la tasa de RC y la SLP³³².

El Rituximab de mantenimiento ha demostrado beneficio en diversos escenarios: después de Rituximab en monoterapia^{333, 334}, después de quimioterapia de primera línea que no incluía Rituximab²⁰² y después de esquemas de inmunoquimioterapia que incluían Rituximab en pacientes con LF que habían recaído^{204, 217}.

Sin embargo y debido a que en la actualidad los esquemas de quimioterapia en primera línea incluyen el Rituximab, el estudio más importante es el realizado por un grupo internacional liderado por el GELA, el estudio PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance)²⁰³. Más de 1.000 pacientes de todo el mundo (excepto EEUU) fueron randomizados a observación vs Rituximab de mantenimiento durante 2 años, tras haber respondido a una primera línea de quimioterapia combinada con Rituximab (R-CVP, R-CHOP, R-FCM). La SLP a 3 años fue del 74,9% para Rituximab de mantenimiento y del 57,6% para el brazo de la observación ($p=0,0001$). También demostró mayores tasas de respuestas completas pero a expensas de mayores tasas de infecciones y efectos secundarios. No se evidenció impacto en la supervivencia global.

Con estos datos, se aprobó el Rituximab, en enero de 2011, como terapia de mantenimiento, para pacientes con LF con al menos RP tras la terapia inicial. Debe ser administrado cada 2 meses durante un total de 2 años.

Ha sido por tanto, en la última década, merced a la introducción de la quimioinmunoterapia y los tratamientos de consolidación y mantenimiento, lo que ha cambiado la situación, reflejándose en las estadísticas poblacionales³⁰⁴ y en nuestro estudio también. Estos aumentos de supervivencia se han visto desde el año 2003, tras la introducción de esquemas de quimioterapia combinados con Rituximab y el mantenimiento de Rituximab, por lo tanto, este aumento de supervivencia actualmente puede ser más significativo.

En nuestro estudio, analizamos dos grupos de tratamiento, los que recibieron tratamiento de quimioterapia sin Rituximab y los que recibieron tratamiento de quimioterapia con Rituximab. 69% recibió quimioterapia asociada a Rituximab. En cuanto a la influencia del tratamiento en la supervivencia global, se vió como la adición del Rituximab a la quimioterapia se asoció con una mayor supervivencia global comparada con la mediana de supervivencia global en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia sin Rituximab.

Respecto al papel de las antraciclinas, en combinación con quimioterapia, en el tratamiento del LF, sabemos que se obtuvieron mejores resultados en término de tasas de respuestas completas y supervivencia libre de enfermedad cuando el esquema de quimioterapia incluía antraciclinas^{335, 311}. Previamente, la larga experiencia y el largo seguimiento de los pacientes de The Hospital St Bartholomew, con 299 casos tratados con agentes únicos, mostraba una mediana de supervivencia global de 10 años, con una historia natural de la enfermedad caracterizada por las continuas recaídas¹³². Sin embargo, no había estudios

randomizados que demostraran la superioridad de las antraciclinas. The Italian Lymphoma Intergroup (Intergruppo Italiano Linfomi) (ILI) recogió todos los pacientes tratados en los distintos ensayos cooperativos desde 1985 a 1996. 633 casos fueron tratados con antraciclinas y 128 pacientes fueron tratados sin antraciclinas. Los dos grupos tenían un pronóstico comparable. Los resultados mostraron una tasa de respuestas completas de 69,2% en el grupo de pacientes tratados con antraciclinas y una tasa de respuestas globales de 92,5%. En el grupo de pacientes tratados con quimioterapia sin antraciclinas, la tasa de respuestas completas fue del 67,5% y la tasa de respuestas globales del 85,4%. Después de una mediana de seguimiento de 51 meses (54 meses para los pacientes que seguían vivos), la tasa de supervivencia global a 5 y 10 años fue de 80 y 66%, respectivamente. La tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años fue de 61 y 49%, respectivamente. Una mayor supervivencia global, 80% a 5 años, fue observada en el grupo de pacientes tratados con antraciclinas comparado con 67%, en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia sin antraciclinas ($p=0,0004$). La tasa de supervivencia libre de fallo de tratamiento a 5 años fue superior también 49 vs 34% ($p=0,006$).

En nuestra serie 797 pacientes (74%) recibieron tratamiento quimioterápico que contenía antraciclinas y 208 pacientes (19,4%) no recibieron antraciclinas como parte de su tratamiento. De los 166 pacientes que vivieron más de 10 años, 118 (71,1%) recibió tratamiento con antraciclinas y 47 (28,3%) sin antraciclinas.

Nuestros datos apoyan el tratamiento inicial con Rituximab y antraciclinas como factores clave versus observación. Además, la reducción de la mortalidad, observada tras la incorporación del Rituximab a los tratamientos de quimioterapia, se objetivó en la mayoría de los factores pronóstico.

El aumento en la supervivencia global de los pacientes, observado a lo largo de los años y los tiempos de diagnóstico, identificado en todos los grupos de edad y sexo, incluyendo en los estadios avanzados, es consistente con los datos de los estudios americanos^{304, 336} y europeos³¹⁵. Se ha especulado si las mejoras logradas en el tratamiento de soporte o incluso las dosis altas de quimioterapia pueden haber influido en este aumento en la supervivencia global, pero parece claro que de acuerdo al análisis multivariante es el tratamiento la causa principal.

Analizamos los pacientes que vivieron más de 10 años frente a los que vivieron menos de 10 años.

De los 166 pacientes que vivieron más de 10 años, el 73% estaban libres de enfermedad. La mediana de edad de estos pacientes fue de 51 años, 74 eran varones (45%) y 92 eran mujeres (55%). Las variables que se asociaron significativamente con la supervivencia a 10 años fueron: el estadio de Ann Arbor \leq II ($p < 0,01$), la edad < 60 años ($p < 0,0001$), un FLIPI bajo ($p < 0,005$), los niveles normales de $\beta 2$ -microglobulina ($p < 0,007$), la ausencia de síntomas B al diagnóstico ($p < 0,01$), un ECOG 0-1 ($p < 0,03$) y el tratamiento con antraciclinas y Rituximab ($p < 0,001$) y especialmente, si recibieron Rituximab ($p < 0,0001$).

Creemos que, de acuerdo con nuestros resultados, sobre todo teniendo en cuenta el análisis de pacientes vivos durante más de 10 años, el peso de la introducción del Rituximab en una población joven, asociado a la quimioterapia, ha sido lo que nos ha dado estas altas tasas de supervivencia en una población no seleccionada. A pesar de tener poca población en observación y, por tanto, al no poder comparar, no podemos alcanzar diferencias significativas.

La causa más frecuente de muerte fue por el tumor primario. 135 pacientes (60%) fallecieron a consecuencia del tumor primario, 21 pacientes (9,4%) fallecieron por segundos tumores y 68 pacientes (30,4%) fallecieron por otras causas.

La mediana de supervivencia global de los pacientes en función de las causas de muerte fue: de 29,5 meses en aquellos pacientes que fallecieron por el tumor primario, de 32,5 meses en aquellos que fallecieron por un segundo tumor y de 43,8 meses en aquellos pacientes que fallecieron por otras causas. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,27$).

Clásicamente, el LF se ha considerado una enfermedad incurable con largas supervivencias. De hecho, en nuestra serie, hemos objetivado un aumento de la supervivencia global de los pacientes. Sin embargo, una preocupación constante en estos tumores con larga supervivencia y muchos tratamientos, es la mortalidad global. Nos pareció por tanto relevante, conocer si la mortalidad global de estos pacientes, en comparación con la población general del mismo sexo y edad, era mayor, como ocurre en el Linfoma de Hodgkin, donde incluso después de 20 años todavía se observa un exceso significativo de la mortalidad, como nuestro grupo (GOTEL) estudió³³⁷. Analizamos, por tanto, la tasa estandarizada de mortalidad (SMR).

En epidemiología, la tasa de mortalidad estandarizada o SMR, es una cantidad, expresada como una proporción o un porcentaje, que permite cuantificar el aumento o la disminución de la mortalidad de la cohorte de estudio con respecto a la población general³³⁸.

La tasa de mortalidad estandarizada es la relación de las muertes observadas en el grupo de estudio con las muertes esperadas en la población general.

Considerando todas las causas de muerte en nuestro estudio, esta población tiene el doble de riesgo de muerte que la población general de la misma edad y género. Lo que es más importante, el riesgo es mayor en las mujeres que en los hombres. Además, el exceso de mortalidad fue mayor en los pacientes más jóvenes al considerar todas las muertes. Esto también lo hemos objetivado en nuestros análisis previos³²⁴, sin comparativa con la población general, afianzando la idea de trasladar la edad en grupos de riesgo a etapas más tempranas de las que actualmente se consideran.

Si excluimos el linfoma como causa de muerte observamos como en ninguno de los segmentos de edad estudiados hubo un exceso de mortalidad estadísticamente significativo respecto a la población general del mismo sexo y edad. Esto sugiere que aparte de esta causa no hay otra causa con la misma predisposición, a diferencia de otros tipos de linfomas, como el Linfoma de Hodgkin, donde las causas cardiovasculares o los segundos tumores proporcionan una diferencia constante y significativa entre ambas poblaciones.

Sin embargo, cuando evaluamos las diferencias en la mortalidad por cualquier causa en la cohorte, hay un efecto estadísticamente significativo para el tratamiento con Rituximab. En el análisis de regresión de Cox, los datos muestran que los pacientes que recibieron Rituximab tienen una disminución del 43% en la tasa de mortalidad en comparación con los pacientes que fueron diagnosticados antes de 2005 y no fueron tratados con Rituximab. Esta asociación se replica al

comparar los pacientes que recibieron Rituximab con los pacientes no tratados con Rituximab (ambos grupos diagnosticados después de 2005).

El valor pronóstico de las escalas tradicionales como el FLIPI, se mantiene en nuestro estudio, siendo el HR 2,7 (IC 95%, 1,9-4,0) para un score de 2-5. Sensiblemente peor que para scores más bajos con HR 1,6 (IC 95%, 1,1-2,3).

Con la intención de identificar poblaciones de pacientes con un comportamiento biológicamente distinto, se han desarrollado herramientas, como el Event Free Survival (EFS) a los 12 y a los 24 meses (EFS12/24), que se han asociado con un aumento de la probabilidad de muerte temprana²¹⁵. Aunque esta es una herramienta pronóstica nueva, su impacto pronóstico en SG en LF es muy importante también en nuestro estudio. EFS se define como el tiempo libre de evento, desde el diagnóstico hasta la progresión, recaída, retratamiento o muerte por cualquier causa y nos informa de los pacientes con progresión temprana. Sabemos que existe un 20% de pacientes con LF con progresión de la enfermedad dentro de los 2 años de haber recibido el tratamiento de primera línea¹⁵⁶.

En nuestro estudio los pacientes que no lograron una EFS12/24, tuvieron una SMR mucho mayor que el resto, 10,27 (IC 95%, 8,26-12,77) si no se alcanzó la EFS12, y que es similar a los resultados obtenidos en la cohorte de Lyon del estudio de M. J. Maurer y colaboradores³³⁹, con SMR 8,74 (IC 95%, 5,41-13,36). No lo hemos incorporado al análisis de Cox pues la EFS12 y EFS24, no cumplen con la asunción de riesgos proporcionales necesaria para hacerlo, no siendo el riesgo de morir constante a lo largo del tiempo, según se alcance EFS12 o no.

Esta población probablemente deba incluirse en ensayos clínicos con nuevos tratamiento a la vez que se debería profundizar en la base molecular que sustenta este evento de recidiva precoz y que no parece verse afectado por el tratamiento de mantenimiento con Rituximab²⁰³.

Si consideramos todas las causas, el SMR en el periodo de 1980 a 2004 es de 2,7 veces frente a la población general y disminuye hasta 2,2 en etapas posteriores, sin embargo esta influencia del periodo de calendario no se observa cuando excluimos al tumor, por tanto no parece haber más causas predisponentes, que las propias emanadas de la enfermedad, que contribuyan de forma significativa en la mortalidad de estos pacientes.

La influencia del Rituximab, en el exceso de muerte, arroja resultados interesantes. El exceso de mortalidad, en los pacientes tratados con Rituximab, es de 2,53 (IC 95%, 2,11-3,05) frente a 2,55 (IC 95%, 2,11-3,09) en aquellos que no recibieron Rituximab. Si excluimos en este análisis la población que muere por tumor, los datos nos informarían del efecto sobre la mortalidad no derivada por el tumor. En este caso, aquellos pacientes que recibieron Rituximab no tuvieron una mortalidad significativamente mayor, SMR 1,18 (IC 95%, 0,9-1,54) ni por género, ni por edad al diagnóstico. Siendo superponibles los resultados a aquellos pacientes que no recibieron Rituximab, lo que sugiere que esta droga no proporciona un exceso de mortalidad a largo plazo significativamente mayor respecto a no recibirla. Esto sugiere que los pacientes con Linfoma Folicular, 10 años después del diagnóstico, tienen una probabilidad de morir similar a la población general, sin que la administración del fármaco más eficaz, el Rituximab, empeore o ponga en riesgo a largo plazo la supervivencia de esta población.

El riesgo es significativamente mayor para las mujeres, con un SMR de 3 (IC 95% 2,51-3,69). Llama la atención este exceso de mortalidad debido al tumor entre las mujeres, que se ha visto también reportado en recientes publicaciones³⁴⁰ y que en estudios clínicos sin tener en cuenta la correlación poblacional no se ha encontrado³³⁰.

Estos resultados difieren de los recientemente publicados por C. Nabhan y colaboradores³⁴¹, que encontraron que la mortalidad relacionada con el Linfoma (HR 0,46; 0,23-0,93) y la SG (HR 0,63; 0,41-0,97) era favorable para las mujeres ≤ 60 años. Sin embargo, las poblaciones no son totalmente superponibles, comenzando por el país, el tipo de estudio y los tratamientos recibidos. En la población del artículo de C. Nabhan y colaboradores las mujeres reciben menos antraciclinas que los hombres y más frecuentemente Rituximab en monoterapia, no habiendo diferencias en nuestra población y que podría explicar estas diferencias en el SMR que representa una información adicional a largo plazo.

Nuestros pacientes reciben Rituximab de la misma manera sean hombres o mujeres. En nuestros resultados, sin tener en cuenta la comparativa con la población general, no encontramos diferencias en cuanto a SG según el sexo, y es cuando comparamos con la población general, cuando objetivamos que las mujeres tienen una SMR mayor que los hombres. Probablemente, causas ajenas al propio linfoma intervienen en esta situación, probablemente relacionadas con la situación hormonal y que deberán profundizarse en futuros estudios. En el estudio retrospectivo del SEER no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el sexo³³⁶. Esta es una de las fortalezas de los análisis comparativos con la supervivencia de la población general, encontrar diferencias en la supervivencia con grandes poblaciones y no sólo centrada en el resultado del estudio, que puede tener variables confusoras que no son posibles de controlar.

Hay pocos estudios que hayan analizado la mortalidad del LF comparándola con la esperada en la población general de su mismo sexo y edad.

En las series que han estudiado la supervivencia global de los pacientes con Linfoma Folicular en diferentes periodos y según los distintos tratamientos empleados (tabla 51), no se han empleado las tasas de mortalidad esperada (SMR) comparativas con la población general, lo cual, puede generar interpretaciones erróneas.

Sin embargo, en el caso de los LBDCG, sí se ha estudiado³⁴². Así, en el estudio publicado por M. J. Maurer y colaboradores se incluyeron 767 pacientes con diagnóstico reciente de LBDCG, tratados con Rituximab y quimioterapia basada en antraciclinas, en SPORE MER (Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence) desde 2002 a 2009 o en el ensayo clínico NCCTG-N0489 (North Central Cancer Treatment Group) desde 2006 a 2007. Al diagnóstico, los pacientes tenían una significativa disminución de la supervivencia en comparación con la población general de la misma edad y sexo, con una SMR de 2,88 (IC 95%, 2,51-3,30; $p < 0,001$). La supervivencia mejoraba en aquellos pacientes que permanecían libres de enfermedad a los 12 meses, con una SMR de 1,40 (IC 95%, 1,10-1,76; $p = 0,0038$). La SMR no fue mayor en aquellos pacientes que estaban libres de enfermedad a los 24 meses, SMR, 1,18 (IC 95%, 0,89-1,57; $p = 0,25$). Resultados similares se observaron en las causas de muerte, con poca mortalidad relacionada con el linfoma en aquellos pacientes que permanecían libres de enfermedad a los 12 y a los 24 meses. En cambio la mayoría de los pacientes que padecían un evento en los 12 o 24 primeros meses morían a causa de su linfoma.

También se ha empleado la SMR en el Linfoma de Hodgkin^{337, 343}. En un estudio retrospectivo realizado por el Dr. Provencio en el Hospital Universitario "Clínica Puerta de Hierro"³³⁷. En este estudio se vió que en 477 pacientes diagnosticados Linfoma de Hodgkin entre los años 1967 y 1993, la SMR fue de 10,8 (IC 95%, 9-12,8; $p < 0,0001$). La SMR fue igualmente alta en ambos sexos. El exceso de muertes por 100 años en riesgo fue de 3,2 en la muestra global ($p < 0,0001$). La SMR en los pacientes que mueren por causas distintas de la enfermedad de Hodgkin es de 6,7 veces más que la población general española del mismo sexo y edad. La SMR fue más alta en los estadios desfavorables IB, IIB, III y IV que en los estadios con mejor pronóstico IA y IIA. La SMR y el exceso de muertes disminuía según avanzábamos en los periodos de calendario del estudio. 1967-1975, SMR 16,8, IC 95%: 13,1-21,4; 1976-1984, SMR 10,3, IC 95%: 7,5-13,7; 1985-1993, SMR 5,1, IC 95%: 3,1-7,9.

K. B. Smeland KB y colaboradores³⁴⁴, realizaron un estudio basado en la población nacional Noruega, destinado a investigar la supervivencia condicional y las tasas de mortalidad estandarizada (SMR) después de la terapia de alta dosis con trasplante autólogo de células madre (HDT-TACM) para el Linfoma no Hodgkin (LNH), y analizar la causa de muerte, recaídas y segundas neoplasias malignas. Todos los pacientes ≥ 18 años tratados con HDT-TACM para el LNH en Noruega entre los años 1987 y 2008 fueron incluidos (N=578). La información del Registro de Causas de Muerte y del Registro de Cáncer de Noruega estaba vinculada con los datos clínicos. La supervivencia global a 5, 10 y 20 años fue del 61% (IC 95%, 56-64%), 52% (IC 95%, 48-56%) y 45% (IC 95%, 40-50%), respectivamente. La supervivencia a 5 años condicional tras haber sobrevivido 2, 5 y 10 años después de HDT-TACM fue del 81%, 86% y 93%. La SMR fue de 12,3 (IC 95%, 11-13,9), 4,9 (IC 95%, 4,1-5,9), 2,4 (IC 95%, 1,8-3,2) y 1 (IC 95%, 0,6-1,8), para toda la cohorte y para los pacientes que habían sobrevivido 2, 5 y 10 años después de HDT-TACM, respectivamente. De las 281 muertes observadas, el 77% eran relacionadas con recaída. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 3,6%. La incidencia

acumulada a 10 años de segundas neoplasias malignas fue del 7-9% y la razón de incidencia estandarizada fue de 2 (IC 95%, 1,5-2,6). Los pacientes con LNH tratados con HDT-TACM tenían un mayor riesgo de un segundos tumores y muerte prematura. La mortalidad era todavía elevada a los 5 años, pero después de 10 años la mortalidad se igualaba a la de la población general.

Si la cura de una enfermedad se determina por su ausencia y por tener un pronóstico similar a la de la población general, se puede concluir que esta población está curada y libre de enfermedad. Buscamos la forma de identificar una población que después de un periodo de tiempo podría considerarse como "curada" en el sentido de que tienen la misma probabilidad de supervivencia que la población general española del mismo sexo y edad. Para este objetivo, se analizaron los pacientes con más de 10 años de supervivencia y se observó una esperanza de vida significativamente más alta que la de población general. Todavía no se sabe si los tratamientos y el seguimiento activo de los pacientes se ha traducido en una menor mortalidad de la población con linfoma, y se necesitan más estudios que se centren en la mortalidad causa específica. En cualquier caso, los resultados obtenidos hasta la fecha pueden ser relevantes y deben ser tenidos en cuenta para futuras investigaciones.

Las fortalezas de nuestro estudio son el gran número de pacientes incluidos de forma prospectiva en España, y el ser un estudio multicéntrico que evita el riesgo de sesgo de selección.

Este estudio tiene, sin embargo, varias limitaciones. Un total de 104 pacientes fueron excluidos debido a los datos que faltaban. Por lo tanto, con el fin de reducir los errores de clasificación, ambos diagnóstico y estadio, se determinaron de acuerdo con criterios bien establecidos. Además, nos han faltado

datos precisos sobre la migración de la población durante los años intercensales, que pueden haber sesgado las estimaciones de las tasas de mortalidad de la población. Sin embargo, la consistencia de nuestros resultados en todos los grupos de edad y la tendencia a la disminución de tiempo sugiere que estas inexactitudes no deberían tener un impacto significativo en los resultados.

VII. CONCLUSIONES

1.- La introducción del Rituximab a los tratamientos del Linfoma Folicular ha cambiado la historia natural de la enfermedad de forma muy significativa.

2.- Los factores pronóstico clásicos, que integran el índice FLIPI, se ven superados por la nueva realidad y se manifiestan insuficientes para ayudar al clínico.

3.- Creemos que el corte de edad establecido a los 60 años, para los Linfomas Foliculares en los estudios tradicionales, no es completamente adecuado, pues parece que una edad más temprana, los 40 años, puede reflejar mejor los factores pronóstico. No obstante se necesitan estudios prospectivos bien estratificados (edad, PS, comorbilidades, enfermedad de riesgo), para determinar las intervenciones óptimas en pacientes con LF.

4.- El análisis del riesgo de muerte por linfoma revela una constante disminución del mismo con el transcurso de los años, llegando a ser similar al de la población general transcurridos 10 años.

5.- Los factores que han tenido un impacto en la mortalidad de nuestra cohorte del estudio son la edad y el tratamiento con Rituximab. Además, a diferencia de lo que ocurre en otros tumores, los tratamientos en el LF no provocan un exceso de mortalidad añadida de forma significativa.

6.- EFS12/24 predice un aumento temprano en la mortalidad. La SMR a largo plazo, después de 10 años de seguimiento desde el diagnóstico, muestra que los pacientes con LF tienen un riesgo similar de muerte que la población general del mismo sexo y edad.

7.- La idea tradicional de la incurabilidad del Linfoma Folicular e invariable muerte por este tumor debería revisarse.

8.- Los grandes registros nacionales de grupos cooperativos permiten mejorar la calidad de la atención a nuestros pacientes y ampliar el conocimiento del tumor.

VIII. APÉNDICE

1. ABREVIATURAS

4-HC: 4-hidroxiperoxíciclofosfamida

ADCC: Citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation

ASH: American Society Hematology

B-R: Bendamustina-Rituximab

β 2MG: β 2-microglobulina

BNLI: British National Lymphoma Investigation

BTK: Tirosina quinasa de Bruton

CDC: Citotoxicidad Dependiente de Complemento

CHOP-R: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona-Rituximab

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CVP-R: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona-Rituximab

EBMT: Registro Europeo de Trasplante de Médula Ósea (European Bone Marrow Transplant)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EE: Enfermedad Estable

EFS: Supervivencia libre de eventos

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESR: tasa de eritrosedimentación

F-R: Fludarabina-Rituximab

FCM-R: Fludarabina, Ciclofosfamida, Mitoxantrona-Rituximab

FDA: Food and Drug Administration: Agencia de Alimentos y Medicamentos o
Agencia de Drogas y Alimentos

FIT: First-line Indolent Trial

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index, Índice Pronóstico
Internacional de Linfoma Folicular

FM-R: Fludarabina, Mitoxantrona-Rituximab

FMD-R: Fludarabina, Mitoxantrona, Dexametasona-Rituximab

GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires

GITMO: Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo

GLGLSG: German Low Grade Lymphoma Study Group

GOELAMS: Group Ouest-Est des Leucemies et Maladies du Sang

GOTEL: Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas

GVHD: Enfermedad injerto contra huésped

GVL: Injerto contra linfoma

HDTASPE: Altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de sangre periférica

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de Confianza

Ig: Inmunoglobulina

IgH: gen de la cadena pesada de Ig

IgK: gen de la cadena ligera Kappa

IgL: gen de la cadena ligera lambda

IK: Índice de Karnofsky

ILL: Intergruppo Italiano Linfomi

IPI: International Prognostic Index, Índice Pronóstico Internacional

JCOG: Japan Clinical Oncology Group

LBDCG: Linfoma B Difuso de Célula Grande

LDH: Lactato Deshidrogenasa

LF-NT: Linfomas Foliculares No Transformados

LF-T: Linfomas Foliculares Transformados

LF: Linfoma Folicular

LH: Linfoma de Hodgkin

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LNH: Linfomas No Hodgkin

LSN: Límite Superior de la Normalidad

MALT: Linfoma T asociado a mucosas

MCP-R: Mitoxantrone, Clorambucilo, Prednisolona-Rituximab

NCI: National Cancer Institute

O-CHOP: Ofatumumab-Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía por emisión de protones

PRIMA: Primary Rituximab and Maintenance

PS: Performance Status

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta Completa

RCu: Respuesta Completa no confirmada

RIC: Acondicionamiento de intensidad reducida

RIT: Radioinmunoterapia

RNA: Ácido Ribonucleico

RP: Respuesta Parcial

RR: Riesgo Relativo

RT: Radioterapia

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia Global

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SLP: Supervivencia Libre Progresión

SMR: Tasa de mortalidad estandarizada

SNC: Sistema Nervioso Central

StiL: Study group indolent Lymphoma

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TASPE: Trasplante autólogo de sangre periférica

TBI: Total Body Irradiation (irradiación corporal total)

TTP: Time-To-Progression (tiempo a la progresión)

VHB: Virus de Hepatitis B

VHC: Virus de Hepatitis C

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

WF: Working Formulation

WHO: World Health Organization

2. ÍNDICE DE FIGURAS

	<i>Página</i>
Figura 1. Linfoma Folicular.....	29
Figura 2. Rituximab.....	62
Figura 3. Radioinmunoconjugados.....	62
Figura 4. Flowchart de la población a estudio.....	148
Figura 5. Curva de supervivencia global de toda la serie.....	153
Figura 6. Curvas de supervivencia global según el género.....	154
Figura 7. Curvas de supervivencia global según el grado histológico.....	155
Figura 8. Curvas de supervivencia global según el origen (nodal o extranodal)....	156
Figura 9. Curvas de supervivencia global según el estadio clínico.....	157
Figura 10. Curvas de supervivencia global según la edad.....	158
Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia de acuerdo con la edad.....	159
Figura 12. Correlación entre el grupo de edad y la HR.....	160
Figura 13. Curvas de supervivencia global según los valores de Hemoglobina.....	167
Figura 14. Curvas de supervivencia global según el número de áreas ganglionares afectadas.....	168
Figura 15. Curvas de supervivencia global según los valores de LDH al diagnóstico.....	169
Figura 16. Curvas de supervivencia global según el FLIPI.....	170
Figura 17. Curvas de supervivencia global según el ECOG.....	171
Figura 18. Curvas de supervivencia global según los niveles de β 2microglobulina.....	172
Figura 19. Curvas de supervivencia global según la afectación de médula ósea al diagnóstico.....	173
Figura 20. Curvas de supervivencia global según la presencia de síntomas B al diagnóstico.....	174
Figura 21. Curvas de supervivencia global según si los pacientes presentaban masa Bulky o no al diagnóstico.....	175
Figura 22. Curvas de supervivencia global según el número de localizaciones extranodales afectadas.....	176

Figura 23. Curvas de supervivencia global según existiera transformación a un subtipo más agresivo o no.....	177
Figura 24. Tasa de riesgo de muerte ajustada al año de diagnóstico.....	184
Figura 25. Mediana de edad según el tratamiento recibido.....	185
Figura 26. Curvas de supervivencia global según el tratamiento recibido (I).....	186
Figura 27. Curvas de supervivencia global según el tratamiento recibido (II).....	187
Figura 28. Forest plot del efecto de la adición del Rituximab en la supervivencia global de acuerdo a las características basales.....	189
Figura 29. Curvas de supervivencia global según el ECOG, el estadio, el FLIPI y la LDH.....	190
Figura 30. Curvas de supervivencia global según la causa de muerte.....	198
Figura 31. Probabilidad de supervivencia acumulada anual de la cohorte de pacientes con Linfoma Folicular en comparación con la probabilidad de supervivencia estimada de la población general.....	200
Figura 32. Probabilidad de supervivencia acumulada anual de la cohorte de pacientes con Linfoma Folicular en comparación con la probabilidad de supervivencia estimada de la población general estratificado por sexo.....	201
Figura 33. Forest plots de SMRs, global y por subgrupos, para todas las causas de mortalidad (A) y para mortalidad no causa específica (B).....	203
Figura 34. SMRs e IC 95% para todas las causas de mortalidad, representación bianual después del diagnóstico.....	212
Figura 35. Forest plots de SMRs, en función de EFS12/24 para todas las causas de mortalidad.....	213
Figura 36. Forest plots de SMRs, en función de EFS12/24 para la mortalidad no causa específica.....	213
Figura 37. SMRs e IC 95%, en función de si los pacientes alcanzaban o no la EFS12, representación bianual después del diagnóstico.....	214
Figura 38. SMRs e IC 95%, en función de si los pacientes alcanzaban o no la EFS24, representación bianual después del diagnóstico.....	214

3. ÍNDICE DE TABLAS

	<i>Página</i>
Tabla 1. Clasificación de Rappaport.....	19
Tabla 2. Clasificación de Kiel.....	20
Tabla 3. Clasificación Working Formulation.....	21
Tabla 4. Clasificación REAL.....	23
Tabla 5. Clasificación de la OMS.....	26
Tabla 6. Clasificación de estadios de Ann Arbor/Costwolds.....	37
Tabla 7. Factores pronóstico de los LNH.....	41
Tabla 8. Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares (FLIPI).....	43
Tabla 9. Riesgo relativo de muerte según el FLIPI.....	44
Tabla 10. FLIPI 2.....	45
Tabla 11. Riesgo relativo de progresión según el grupo de riesgo con arreglo al FLIPI 2.....	45
Tabla 12. Criterios pronósticos del GELF.....	46
Tabla 13. Quimioterapia versus Rituximab-Quimioterapia en pacientes con LH no tratados previamente.....	70
Tabla 14. Eficacia de ⁹⁰ Y Ibritumomab como tratamiento de consolidación.....	76
Tabla 15. Ensayos fase III de QT intensiva en 1ª Línea en Linfomas Foliculares.....	82
Tabla 16. Escala Funcional ECOG/OMS (<i>Zubrod y cols., 1960</i>).....	130
Tabla 17. Características de los pacientes.....	149
Tabla 18. Tratamientos.....	151
Tabla 19. Linfomas foliculares transformados.....	152
Tabla 20. Distribución por edad en el momento del diagnóstico de LF.....	161
Tabla 21. Características al diagnóstico según grupos de edad.....	162
Tabla 22. Tratamientos según grupos de edad.....	165
Tabla 23. Medianas de supervivencia global en función de las variables.....	178
Tabla 24. Análisis univariante de las variables clínicas.....	180
Tabla 25. Análisis univariante de los tratamientos.....	182
Tabla 26. Análisis univariante de las variables analíticas.....	182

Tabla 27. Análisis multivariante. Características asociadas con Supervivencia Global.....	183
Tabla 28. Incidencia anual y percentiles de supervivencia.....	188
Tabla 29. Factores de peor pronóstico en el grupo de Rituximab.....	191
Tabla 30. Variables que se asociaron significativamente con la supervivencia a los 10 años.....	194
Tabla 31. Asociación de variables y supervivencia a 10 años.....	195
Tabla 32. Asociación de tratamientos y supervivencia 10 años.....	197
Tabla 33. SMR, incluyendo todas las causas de muerte.....	199
Tabla 34. SMR en función de la edad.....	202
Tabla 35. SMR, incluyendo todas las causas de muerte excepto el linfoma como causa de muerte.....	204
Tabla 36. SMR en función de la edad, excluido el linfoma como causa de muerte.....	204
Tabla 37. SMR según diferentes periodos de calendario.....	205
Tabla 38. SMR según diferentes periodos de calendario, excluido el linfoma como causa de muerte.....	205
Tabla 39. SMR en los pacientes que recibieron Rituximab.....	206
Tabla 40. SMR en los pacientes que no recibieron Rituximab.....	206
Tabla 41. SMR en los pacientes que recibieron Rituximab, excluido el linfoma como causa de muerte.....	207
Tabla 42. SMR en los pacientes que no recibieron Rituximab, excluido el linfoma como causa de muerte.....	207
Tabla 43. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab.....	208
Tabla 44. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab.....	208
Tabla 45. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab.....	209
Tabla 46. SMR en función de la edad, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab.....	209

Tabla 47. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab.....	210
Tabla 48. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab.....	211
Tabla 49. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que recibieron Rituximab, habiendo excluido el linfoma como causa de muerte.....	211
Tabla 50. SMR según diferentes periodos de calendario, en aquellos pacientes que no recibieron Rituximab, habiendo excluido el linfoma como causa de muerte.....	211
Tabla 51. Comparación con otras series.....	221

4. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL CEIC



D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, PRESIDENTA DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID

C E R T I F I C A

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

“ESTUDIO OBSERVACIONAL DE LINFOMA FOLICULAR: ANÁLISIS DEL REGISTRO DEL GRUPO ONCOLÓGICO PARA EL TRATAMIENTO Y ESTUDIO DE LOS LINFOMAS (GOTEL)”.

a solicitud de la Dra. Virginia Calvo de Juan del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, considerando que su planteamiento global es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 03.17.

En Majadahonda a 13 de febrero de 2017

Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Presidenta del CEIm

ZONA NOROESTE
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid
Tel.: 91 191 60 00
Fax: 91 373 05 35



5. ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS INTERNACIONALES RELACIONADOS CON DICHO ESTUDIO

Calvo V, Provencio M, Gómez-Codina J, Rodríguez Abreu D, Rueda A. Survival in young adults diagnosed with follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2015;27(4):751

Provencio M, Sabin P, Gómez-Codina J, Torrente M, Calvo V, Llanos M, et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: a Spanish Lymphoma Oncology Group registry. Submitted to *PLoS One*.

Provencio M, Royuela A, Pollán M, Torrente M, Gómez-Codina J, et al. Comparison of expected survival in the general population and patients with non-Hodgkin Follicular Lymphoma: a report study from the Spanish Lymphoma Oncology Group. Accepted to *Cancer*.

IX. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Gallagher B, Wang Z, Schymura MJ, Kahn A, Fordyce EJ. Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am J Epidemiol* 2001;154(6):544-56.
- ² De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(4):451-8.
- ³ De Sanjose S, Dickie A, Alvaro T, Romagosa V, García Villanueva M, Domingo-Domenech E, et al. Helicobacter pylori and malignant lymphoma in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(6):944-8.
- ⁴ Van Balen E, Font R, Cavalle N, Font L, García Villanueva M, Benavente Y, et al. Exposure to non-arsenic pesticides is associated with lymphoma among farmers in Spain. *Occup Environ Med* 2006;63(10):663-8.
- ⁵ Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 1995;6(4):396-402.
- ⁶ Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-76.
- ⁷ Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, BellamN, et al. Non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canx Netw* 2011;9(5):484-560.
- ⁸ A clinical evaluation of the Internacional Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997;89(11):3909-18.
- ⁹ Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2780-95.
- ¹⁰ Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe NL, Pileri ES, Stein SA, et al. editors. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4^a ed. Lyon: IARC; 2008. p. 200-26.
- ¹¹ Dreyling M, Guilmmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii76-82.
- ¹² Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood* 2010;116(19):3724-34.
- ¹³ Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editors. Cancer incidence in five continents. Vol. IX. Lyon: IARC; 2009.
- ¹⁴ Provencio M, Sabín P, Gómez Codina J, Rueda A, Llanos M, Gumà J, et al. Are there any significant variations in the clinical or histological presentation of lymphoid pathologies over the course of time in Spain?. *Clin Transl Oncol* 2012;14(5):386-90.

- ¹⁵ Marcos-Gragera R, Gumà J, De Sanjose S. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: linfomas no Hodgkin. *Med Clin (Barc)* 2008;131(Supl 1):72-7.
- ¹⁶ Sandin S, Hjalgrim H, Glimelius B, Rostgaard K, Pukkala E, Askling J. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Sweden, Denmark, and Finland from 1960 through 2003: an epidemic that was. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1295-300.
- ¹⁷ Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1204-10.
- ¹⁸ Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002;99(12):4265-75.
- ¹⁹ Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013;163(4):465-77.
- ²⁰ Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005;84(1):1-12.
- ²¹ Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012;120(24):4795-801.
- ²² Skibola CF, Bracci PM, Halperin E, Conde L, Craig DW, Agan L, et al. Genetic variants at 6p21.33 are associated with susceptibility to follicular lymphoma. *Nat Genet* 2009;41(8):873-5.
- ²³ Conde L, Halperin E, Akers NK, Brown KM, Smedby KE, Rothman N, et al. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat Genet* 2010;42(8):661-4.
- ²⁴ Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009;146(1):91-4.
- ²⁵ Jaffe ES, Shevach EM, Frank MM, Berard CW, Green I. Nodular lymphoma-evidence for origin from follicular B lymphocytes. *N Engl J Med* 1974;290(15):813-9.
- ²⁶ Campo E, Swerlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019-32.
- ²⁷ Liu Y, Hernandez AM, Shibata D, Cortopassi GA. BCL2 translocation frequency rises with age in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(19):8910-4.
- ²⁸ Schraders M, de Jong D, Kluin P, Groenen P, van Krieken H. Lack of Bcl-2 expression in follicular lymphoma may be caused by mutations in the BCL2 gene or by absence of the t(14;18) translocation. *J Pathol* 2005;205(3):329-35.
- ²⁹ Leich E, Salaverria I, Bea S, Zettl A, Wright G, Moreno V, et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood* 2009;114(4):826-34.

- ³⁰ Cheung KJ, Shah SP, Steidl C, Johnson N, Relander T, Telenius A, et al. Genome-wide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognostically significant DNA copy number imbalances. *Blood* 2009;113(1):137-48.
- ³¹ Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361-92.
- ³² O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, Waters R, Carlotti E, Macdougall F, et al. The presence or TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphomas identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood* 2008;112(8):3126-9.
- ³³ Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT, López C, Jaen J, Bosch R, et al. Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5350-7.
- ³⁴ Glas AM, Knoops L, Delahaye L, Kersten MJ, Kibbelaar RE, Wessels LA, 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):390-8.
- ³⁵ Laurent C, Muller S, Do C, Al-Saati T, Allart S, Larocca LM, et al. Distribution, function, and prognostic value of cytotoxic T lymphocytes in follicular lymphoma: a 3-D tissue-imaging study. *Blood* 2011;118(20):5371-9.
- ³⁶ Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004;351(21):2159-69.
- ³⁷ Ansell SM. Malignant B cells at the helm in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2641-2.
- ³⁸ Kiaii S, Clear AJ, Ramsay AG, Davies D, Sangaralingam A, Lee A, et al. Follicular lymphoma cells induce changes in T-cell gene expression and function: Potential impact on survival and risk of transformation. *J Clin Oncol* 2013;31(21):2654-61.
- ³⁹ Dorfman RF: Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: [Letter]. *Lancet* 1974;1(7869):1295-6.
- ⁴⁰ Dorfman RF: Pathology of the non-Hodgkin's lymphomas: New classifications. *Cancer Treat Rep* 1977;61(6):945-51.
- ⁴¹ Bennet MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM. Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: [Letter]. *Lancet* 1974;2(7877):405-6.
- ⁴² Mathé G, Pouillart P, Schlumberger JR, Paintrand M. Cytology in the classification of diffuse non-leukaemie malignant lymphomata (lympho-and reticulosarcomata). *Br J Cancer* 1975;31(Suppl II):53-9.
- ⁴³ Mathé G, Rappaport H, O'Connor GT, Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. In: World Health Organization International Classification of Tumors, nº14. Geneva: WHO, 1976;45p.

- ⁴⁴ Rappaport H. "Tumors of the hematopoietic system". In: Atlas of Tumor Pathology, sect III, fascicle 8. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966;97-161.
- ⁴⁵ Lukes RJ, Collins RD. New approaches to the classification of the lymphomata. *Br J Cancer* 1975;31(Suppl II):1-28.
- ⁴⁶ Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, van Unnik JAM. Classification of non Hodgkin's lymphomas: [Letter]. *Lancet* 1974;2(7877):406-8.
- ⁴⁷ Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer* 1975;31(Suppl II):29-43.
- ⁴⁸ National Cancer Institute sponsored study of classifications on non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49(10):2112-35.
- ⁴⁹ Chan JKC, Banks PM, Clearly ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, et al. A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). *Histopathology* 1994;25(6):517-36.
- ⁵⁰ Chan JKC, Banks PM, Clearly ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary versión. *Am J Clin Pathol* 1995;103(5):543-60.
- ⁵¹ Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermenlink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Oncol* 1999;10(12):1419-32.
- ⁵² Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermenlink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3835-49.
- ⁵³ Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. Lion: IARC Press, 2001:352p.
- ⁵⁴ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4.^a ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- ⁵⁵ Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Sieberrrt R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
- ⁵⁶ Stein H, Gerdes J, Mason DY. The normal and malignant germinal centre. *Clin Haematol* 1982;11(3):531-59.
- ⁵⁷ Mann RS, Berard CW. Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method. *Hematol Oncol* 1983;1(2):187-92.
- ⁵⁸ Jaffe ES, Raffeld M, Mediros LJ. Histopatologic subtypes of indolent lymphomas: Caricatures of the mature B-Cell System. *Semin Oncol* 1993;20(5 Suppl 5):3-30.

- ⁵⁹ Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99(10):3806-12.
- ⁶⁰ Montes S, Mollejo M, Fraga M, García JF, Villar JL, Martínez A, et al. Recomendaciones para el estudio histopatológico, inmunohistoquímico, citogenético y molecular e informe diagnóstico de los procesos neoplásicos linfoides. Consenso SEAP-SEHH-GOTEL. 1ª ed. [Madrid]: SEAP-SEHH-GOTEL; Mayo 2015.
- ⁶¹ Martin AR, Weisenburger DD, Chan WC, Ruby EI, Anderson JR, Vose JM, et al. Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. *Blood* 1995;85(12):3671-8.
- ⁶² Fernández de Larrea C, Martínez-Pozo A, Mercadal S, García A, Gutiérrez-García G, Valera A, et al. Initial features and outcome of cutaneous and non-cutaneous primary extranodal follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2011;153(3):334-40.
- ⁶³ Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Püspök A, Jäger U, Mannhalter C, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: A retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1445-51.
- ⁶⁴ Anderson T, Chabner BA, Young RC, Berard CW, Garvin AJ, Simon RM, et al. Malignant lymphoma. 1. The histology and staging of 473 patients at the National Cancer Institute. *Cancer* 1982;50(12):2699-707.
- ⁶⁵ D'Addario G, Dieterle A, Torhorst J, Maibach R, Stahel R, Egli F, et al. HIV-testing and newly-diagnosed malignant lymphomas. The SAKK 96/90 registration study. *Leuk Lymphoma* 2003;44(1):133-8.
- ⁶⁶ Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005;74(2):158-65.
- ⁶⁷ Schollkopf C, Smedby KE, Hjalgrim H, Rostgaard K, Panum I, Vinner L, et al. Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma. *Int J Cancer* 2008;122(8):1885-90.
- ⁶⁸ Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136(5):699-712.
- ⁶⁹ Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3048-58.
- ⁷⁰ Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET/TC alter frontline therapy in follicular lymphoma: a pooled analysis of central review in three multicenter studies. *Lancet Haematol* 2014;1(1):e17-27.

- ⁷¹ Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1860-1.
- ⁷² Lister TA, Crowder D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's lymphoma: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630-6.
- ⁷³ Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
- ⁷⁴ Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's Lymphomas. *N Eng J Med* 1984;311(23):1471-5.
- ⁷⁵ Krikorian JG, Portlock CS, Cooney P, Rosenberg SA. Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma: a report of nine cases. *Cancer* 1980;46(9):2093-9.
- ⁷⁶ Armitage JO, Longo DL. Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma?. *Blood* 2016;127(23):2804-8.
- ⁷⁷ Cullen MH, Lister TA, Brearly RL, Shand WS, Stansfeld AG. Histological transformation of non-Hodgkin's Lymphomas. A prospective study. *Cancer* 1979;44(2):645-51.
- ⁷⁸ Garvin JA, Simon RM, Osborne CK, Merrill J, Young RC, Berard CW. An autopsy study of histologic progression in non-Hodgkin's lymphomas. 192 cases from the National Cancer Institute. *Cancer* 1983;52(3):393-8.
- ⁷⁹ Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Maynadie M, et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE Project. *Haematologica* 2011;96(5):720-8.
- ⁸⁰ Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, López-Guillermo A, Vitolo U, 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):4555-62.
- ⁸¹ Denham JW, Denham E, Dear KB, Hudson GV. The follicular non-Hodgkin's lymphomas II. Prognostic factors: what do they mean?. *Eur J Cancer* 1996;32A(3):480-90.
- ⁸² Coiffier B, Bastion Y, Berger F, Felman P, Bryon PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20 (5 Suppl 5):89-95.
- ⁸³ Bastion Y, Berger F, Bryon PA, Felman P, Ffrench M, Coiffier B. Follicular lymphomas: Assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol* 1991;2(Suppl 2):123-9.
- ⁸⁴ Ezdinli EZ, Costello WG, Kucuk O, Berard CW. Effect of the degree of nodularity on the survival of patients with nodular lymphomas. *J Clin Oncol* 1987;5(3):413-8.
- ⁸⁵ Warnke RA, Kim H, Fuks Z, Dorfman RF. The coexistence of nodular and diffuse patterns in nodular non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1977;40(3):1229-33.
- ⁸⁶ Macartney JC, Camplejohn RS, Morris R, Hollowood K, Clarke D, Timothy A. DNA flow cytometry of follicular non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1991;44(3):215-8.

- ⁸⁷ Levine EG, Arthur DC, Frizzera G, Peterson BA, Hurd DD, Bloomfield CD. Cytogenetic abnormalities predict clinical outcome in non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Intern Med* 1988;108(1):14-20.
- ⁸⁸ A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. [No authors listed]. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
- ⁸⁹ Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104(5):1258-65.
- ⁹⁰ Van de Schans SA, Steyerberg EW, Nijziel MR, Creemers GJ, Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ. Validation, revision and extensión of the Follicular lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol* 2009;20(19):1697-702.
- ⁹¹ Numata A, Tomita N, Fujimaki K, Tanaka M, Hashimoto C, Oshima R, et al. Retrospective study of the utility of FLIPI/FLIPI-2 for follicular lymphoma patients treated with R-CHOP. *J Clin Exp Hematopathol* 2012;52(1):77-9.
- ⁹² Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, Taylor MD, Byrtek M, Miller TP, 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):441-8.
- ⁹³ Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006;108(5):1504-8.
- ⁹⁴ Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, 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 Lymphomas Folliculaires. *Group d'Etude des Lymphomas de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15(3):1110-7.
- ⁹⁵ Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2902-13.
- ⁹⁶ Bosga-Bouwer AG, van Imhoff GW, Boonstra R, van der Veen A, Haralambieva E, van den Berg A, et al. Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocations: t(14;18) and 3q27 are mutually exclusive. *Blood* 2003;101(3):1149-54.
- ⁹⁷ Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica* 2011;96(9):1327-34.
- ⁹⁸ Chau I, Jones R, Cunningham D, Wotherspoon A, Maisey N, Norman AR, et al. Outcome of follicular lymphoma grade 3: is anthracycline necessary as front-line therapy? *Br J Cancer* 2003;89(1):36-42.

- ⁹⁹ Anderson JR, Vose JM, Bierman PJ, Weisenberger DD, Sanger WG, Pierson J, et al. Clinical features and prognosis of follicular large-cell lymphoma: A report from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11(2):218-24.
- ¹⁰⁰ Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003;101(6):2363-7.
- ¹⁰¹ Rodriguez J, McLaughlin P, Hagemeister FB, Fayad L, Rodriguez MA, Santiago M, et al. Follicular large cell lymphoma: An aggressive lymphoma that often presents with favorable prognostic features. *Blood* 1999;93(7):2202-7.
- ¹⁰² Carreras J, López-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martínez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood* 2006;108(9):2957-64.
- ¹⁰³ Byers RJ, Sakhinia E, Joseph P, Glennie C, Hoyland JA, Menasce LP, et al. Clinical quantitation of immune signature in follicular lymphoma by RT-PCR-based gene expression profiling. *Blood* 2008;111(9):4764-70.
- ¹⁰⁴ Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, 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):1244-53.
- ¹⁰⁵ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.
- ¹⁰⁶ Soubeyran P, Eghbali H, Bonichon F, Trojani M, Richaud P, Hoerni B. Low-grade follicular lymphomas: Analysis of prognosis in a series of 281 patients. *Eur J Cancer* 1991;27(12):1606-13.
- ¹⁰⁷ Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1202-8.
- ¹⁰⁸ Advani R, Rosenberg SA, Horning J. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1454-9.
- ¹⁰⁹ Swenson P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hoerni B. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I follicular lymphoma?. A study of 43 consecutive patients in a single center. *Ann Oncol* 1996;7(7):713-8.
- ¹¹⁰ Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Manning JT, Hagemeister FB, Romaguera J, 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):2115-22.
- ¹¹¹ Nissen Ni, Ersboll J, Hansen HS, Walbom-Jorgensen S, Pedersen-Bjergaard J, Hansen MM, et al. A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983;52(1):1-7.
- ¹¹² Carde P, Burgers JMV, van Glabbeke M, Hayat M, Cosset JM, Somers R, et al. Combination radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: The 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiother Oncol* 1984;2(4):301-12.

- ¹¹³ Kelsey SM, Newland AC, Hudson GV, Jelliffe AM. A british National Lymphoma Investigation randomised trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy versus radiotherapy alone in low grade, localised non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 1994;11(1):19-25.
- ¹¹⁴ McLaughlin P, Fuller L, Redman J, Hagemesiter F, Durr E, Allen P, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol* 1991;2(Suppl 2):137-40.
- ¹¹⁵ Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for satge I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3368-75.
- ¹¹⁶ Ruella M, Filippi AR, Bruna R, Di Russo A, Magni M, Caracciolo D, 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):783-91.
- ¹¹⁷ Bush RS, Gospodarowicz MK, Sturgeon J, Alison R. Radiation therapy of localized Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61(6):1129-36.
- ¹¹⁸ Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis base don the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(4):489-97.
- ¹¹⁹ Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T, Bean HA, et al. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985;4(3):211-23.
- ¹²⁰ 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):1282-90.
- ¹²¹ Vaughan Hudson BV, Vaughan Hudson GV, MacLennan KA, Anderson L, Linch DC. Clinical stage I Non-Hodgkin's Lymphomas: Long-term follow-Up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994;69(6):1088-93.
- ¹²² Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1995;36(3):167-71.
- ¹²³ McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, Sullivan-Halley JA, Butler JJ, Cabanillas F, et al. Stage I-II follicular lymphoma. Treatment results for 76 patients. *Cancer* 1986;58(8):1596-602.
- ¹²⁴ Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1219-27.
- ¹²⁵ Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2010;116(16):3843-51.

- ¹²⁶ Bista A, Sharma S, Kumar Shah B. Disparities in receipt of radiotherapy and survival by age, sex, and ethnicity among patient with stage I follicular lymphoma. *Front Oncol* 2016;6:101.
- ¹²⁷ Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011;100(1):86-92.
- ¹²⁸ Kamath SS, Marcus RB, Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment related and clinical factors on infield control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3):563-8.
- ¹²⁹ Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(3):928-34.
- ¹³⁰ Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patient with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010;116(16):3797-806.
- ¹³¹ Barzenje DA, Cvancarova Smastuen M, Liestol K, Fossa A, Delabie J, Kolstad A, et al. Radiotherapy compared to other strategies in the treatment of stage I/II follicular lymphoma: a study of 404 patients with a median follow-up of 15 years. *PloS One* 2015;10(7):e0131158.
- ¹³² Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311(23):1471-5.
- ¹³³ Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stages III y IV Non-Hodgkin's Lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med* 1979;90(1):10-3.
- ¹³⁴ Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting versus aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988;25(2 Suppl 2):11-6.
- ¹³⁵ Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, 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):516-22.
- ¹³⁶ Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, 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):3848-53.
- ¹³⁷ Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferón alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires 86 trial. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2332-8.
- ¹³⁸ Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97(1):101-6.

- ¹³⁹ Colombat P, Brousse N, Salles G, Morschhauser F, Brice P, Soubeyran P, et al. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(9):2380-5.
- ¹⁴⁰ Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, Geyer S, Kurtin PJ, Friedenbergr WR, et al. Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I Non-Hodgkin's Lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1103-8.
- ¹⁴¹ Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Warden J, Stevens L, Pocock CFE, et al. An intergroup randomised trial of rituximab versus a watch and wait strategy in patients with stage II, III, IV, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma (grades 1, 2, y 3A). A preliminary analysis. *Blood* 2010;116(21):abstract 6 (ASH Annual Meeting Abstracts).
- ¹⁴² Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick 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):424-35.
- ¹⁴³ Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009;114(22):168 (abstr 405).
- ¹⁴⁴ Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(1):268-76.
- ¹⁴⁵ Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725-32.
- ¹⁴⁶ Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105(4):1417-23.
- ¹⁴⁷ Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, 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):4579-86.
- ¹⁴⁸ Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, 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):1986-92.

- ¹⁴⁹ Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi JF, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: Results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112(13):4824-31.
- ¹⁵⁰ Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, 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):1107-14.
- ¹⁵¹ Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increase the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-71.
- ¹⁵² Solal-Céligny P, Brice P, Brousse N, Caspard H, Bastion Y, Haïoun C, et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: A multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1996;14(2):514-9.
- ¹⁵³ Coiffier B, Neidhardt-Bérard EM, Tilly H, Belanger C, Bouabdallah R, Haioun C, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: A GELA study-Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol* 1999;10(10):1191-7.
- ¹⁵⁴ Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, Vitolo U, Hoskin PJ, de Wolf-Peeters C, et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1590-6.
- ¹⁵⁵ Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, Taylor M, Rcerhan J, Friedberg J, et al. A comparison of the effectiveness of first-line chemoimmunotherapy regimens for follicular lymphoma (FL) used in the United States. *Blood* 2011;118(21):Abstract 97.
- ¹⁵⁶ Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-state follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1506-13.
- ¹⁵⁷ Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3990-8.
- ¹⁵⁸ Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, 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):1203-10.
- ¹⁵⁹ Flinn IW, Van der Jagt RH, Kahl BS, Hawkins TE, Macdonald D, Hertzberg M, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line

treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123(19):2944-52.

¹⁶⁰ Zhang L, Qian Z, Cai Z, Sun L, Wang H, Bartlett JB, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo. *Am J Hematol* 2009;84(9):553-9.

¹⁶¹ Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27(9):1902-9.

¹⁶² Martin P, Jung SH, Johnson JL, Pitcher B, Elstrom RL, Bartlett N, et al. CALGB 50803 (Alliance): a phase II trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):8521 abstr.

¹⁶³ Fowler NH, Davis RE, Rawal E, Nastoupil L, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1311-8.

¹⁶⁴ Tilly H, Morschhauser F, Casasnovas O, Molina TJ, Mounier N, Salles GA, et al. Lenalidomide in combination with R-CHOP (R2-CHOP) in patients with high burden Follicular Lymphoma: Phase 2 Study. *Blood* 2013;122(21):248 abstr.

¹⁶⁵ Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-23.

¹⁶⁶ Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4480-4.

¹⁶⁷ Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, 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):3096-102.

¹⁶⁸ Sehn LH, MacDonald D, Rubin S, Cantin G, Rubinger M, Lemieux B, et al. Bortezomib added to R-CVP is safe and effective for previously untreated advanced-stage follicular lymphoma: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3396-401.

¹⁶⁹ Sinha R, Kaufman JL, Khoury HJ, King N, Shenoy PJ, Lewis C, et al. A phase 1 dose escalation study of bortezomib combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, modified vincristine, and prednisone for untreated follicular lymphoma and other low-grade B-cell lymphomas. *Cancer* 2012;118(14):3538-48.

¹⁷⁰ Cohen JB, Switchenko JM, Koff JL, Sinha R, Kaufman JL, Khoury HJ, et al. A phase II study of bortezomib added to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in patients with previously untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2015;171(4):539-46.

¹⁷¹ Chamrathy MR, Williams SC, Moadel RM. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: from the "magic bullets" to "radioactive magic bullets". *Yale J Biol Med* 2011;84(4):391-407.

- ¹⁷² Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al. I-131 Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352(5):441-9.
- ¹⁷³ Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, Viardot A, Keller U, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31(3):308-13.
- ¹⁷⁴ Press OW, Unger JM, Brazier RM, Maloney DG, Miller TP, Leblanc M, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: Five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4143-9.
- ¹⁷⁵ Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM, Shipley D, Thompson D, Rotman R, et al. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patient with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(3):223-8.
- ¹⁷⁶ Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5156-64.
- ¹⁷⁷ Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZ, Salles G, et al. ⁹⁰Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: up-dated results after a median follow-up of 7,3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1977-83.
- ¹⁷⁸ Provencio M, Cruz Mora MA, Gómez-Codina J, Quero Blanco C, Llanos M, García-Arroyo FR, et al. Consolidation treatment with Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan after new induction régime in patients with intermediate- and high-risk follicular lymphoma according to the follicular lymphoma international prognostic index: a multicenter, prospective phase II trial of the Spanish Lymphoma Oncology Group. *Leuk Lymphoma* 2014;55(1):51-5.
- ¹⁷⁹ Jacobs S, Swerdlow S, Kant J, Foon KA, Jankowitz R, Land SR, et al. Phase II trial of short course CHOP-R followed by ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):7088-94.
- ¹⁸⁰ Zinzani P, Tani M, Pulsoni A, Gobbi M, Perotti A, De Luca S, Fabbri A, et al. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol* 2008;9(4):352-8.
- ¹⁸¹ Zinzani P, Derenzini E, Pellegrini C, Rigacci L, Fabbri A, Gandolfi L, et al. Long-term efficacy and toxicity results of the FLUMIZ trial (fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in untreated follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2012;23(3):805-7.

- ¹⁸² Zinzani P, Tani M, Fanti S, Stefoni V, Musuraca G, Vitolo U, et al. A phase 2 trial of fludarabine and mitoxantrone chemotherapy followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for patients with previously untreated, indolent, nonfollicular, non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008;112(4):856-62.
- ¹⁸³ Zinzani P, Tani M, Pulsoni A, De Renzo A, Stefoni V, Broccoli A, et al. A phase II trial of short course fludarabine, mitoxantrone, rituximab followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan in untreated intermediate/high-risk follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2012;23(2):415-20.
- ¹⁸⁴ Karmali R, Kassar M, Venugopal P, Shammo JM, Fung HC, Bayer R, et al. Safety and efficacy of combination therapy with fludarabine, mitoxantrone, and rituximab followed by yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and maintenance rituximab as front-line therapy for patients with follicular or marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(6):467-74.
- ¹⁸⁵ McLaughlin P, Neelapu S, Fanale M, Rodriguez M, Ayala A, Pro B, et al. R-FND followed by radioimmunotherapy for high-risk follicular lymphoma. In: *ASH Annual Meeting*. *Blood* 2008;112(11):3056 abstr.
- ¹⁸⁶ Fowler N, Neelapu S, Fanale M, Rodriguez MA, Pro B, Hagemester FB, et al. Phase II study with R-FND followed by 90-Y ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy and rituximab maintenance for untreated high-risk follicular lymphoma. In: *ASH Annual Meeting*. *Blood* 2011;118(21):99 abstr.
- ¹⁸⁷ Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, Viardot A, Keller U, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31(3):308-13.
- ¹⁸⁸ Ibatici A, Pica GM, Nati S, Vitolo U, Botto B, Ciochetto C, et al. Safety and efficacy of ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan for untreated follicular lymphoma patients. An Italian cooperativestudy. *Br J Haematol* 2014;164(5):710-6.
- ¹⁸⁹ Illidge T, Mayes S, Pettengell R, Bates AT, Bayne M, Radford JA, et al. Fractionated ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy as an initial therapy of follicular lymphoma: an international phase II study in patients requiring treatment according to GELF/BNLI criteria. *J Clin Oncol* 2014;32(3):212-8.
- ¹⁹⁰ William B, Bierman P. ¹³¹Tositumomab. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(8):1271-8.
- ¹⁹¹ Press Ow, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus I-131 Tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol* 2013;31(3):314-20.
- ¹⁹² Provencio M, Fayad LE. Quimioterapia intensiva y de rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos. *Med Clin (Barc)* 2008;130(2):60-5.
- ¹⁹³ Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(9):2667-74.

- ¹⁹⁴Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005;105(10):3817-23.
- ¹⁹⁵Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009;113(5):995-1001.
- ¹⁹⁶Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Haferlach T, Hasford J, Unterhalt M, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomised trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4926-33.
- ¹⁹⁷Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;108(8):2540-4.
- ¹⁹⁸Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008;111(8):4004-13.
- ¹⁹⁹Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immunochemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD007678.
- ²⁰⁰Al Khabori M, de Almedia JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(1):18-28.
- ²⁰¹Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferón in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2215-23.
- ²⁰²Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG 1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1607-14.
- ²⁰³Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9759):42-51.

- ²⁰⁴ Salles G, Seymour J, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. In: ASH Annual Meeting. *Blood* 2013;122(21):509 abstr.
- ²⁰⁵ Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab Maintenance for a maximum of 5 years after single-agent Rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34(5):495-500.
- ²⁰⁶ Teeling JL, French RR, Cragg MS, van den Brakel J, Pluyter M, Huang H, et al. Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2004;104(6):1793-800.
- ²⁰⁷ Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, van den Brakel JH, Beers SA, French RR, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol* 2006;177(1):362-71.
- ²⁰⁸ Pawluczkoawyc AW, Beurskens FJ, Beum PV, Lindorfer MA, van de Winkel JG, Parren PW, et al. Binding of submaximal C1q promotes complement-dependent cytotoxicity (CDC) of B cells opsonized with anti-CD20 mAbs ofatumumab (OFA) or rituximab (RTX): considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX. *J Immunol* 2009;183(1):749-58.
- ²⁰⁹ Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood* 2008;111(12):5486-95.
- ²¹⁰ Czuczman MS, Fayad L, Delwall V, Cartron G, Jacobsen E, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 2012;119(16):3698-704.
- ²¹¹ Czuczman MS, Hess G, Gadeberg OV, Pedersen LM, Goldstein N, Gupta I, et al. Chemoimmunotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157(4):438-45.
- ²¹² Czuczman MS, Kahanic S, Forero A, Davis G, Munteanu M, Van Den Neste E, et al. Results of a phase II study of bendamustine and ofatumumab in untreated indolent B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2015;94(4):633-41.
- ²¹³ Dyer MJS, Grigg A, González M, Dreyling M, Rule SA, Lei G, et al. Obinutuzumab (GA101) in Combination with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) or Bendamustine in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL): Results of the Phase Ib GAUDI Study (BO21000). *Blood* 2012;120(21):3686 abstr.
- ²¹⁴ Fowler NH, Nastoupil L, De Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen R, et al. Ibrutinib plus rituximab in treatment-naïve patients with follicular lymphoma: results from a multicentre, phase II study. In: ASH Annual Meeting. *Blood* 2015;126(23):470 abstr.
- ²¹⁵ Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after Rituximab plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone define patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516-22.

- ²¹⁶ Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3135-43.
- ²¹⁷ Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-8.
- ²¹⁸ Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-301.
- ²¹⁹ Van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-8.
- ²²⁰ Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: An update systematic review and metaanalysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(23):1799-806.
- ²²¹ Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003;101:391-8.
- ²²² Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-Hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):121-7.
- ²²³ Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, et al. Phase II of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2009;100(10):1951-6.
- ²²⁴ Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci* 2010;101(9):2059-64.
- ²²⁵ Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3383-9.
- ²²⁶ Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):694-704.
- ²²⁷ Friedberg JW, Cohen P, Chen L, Robinson KS, Forero-Torres A, La Casce AS, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed

non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):204-10.

²²⁸ Kalaycio M. Bendamustine: a new look at an old drug. *Cancer* 2009;115(3):473-9.

²²⁹ Leoni LM, Bailey B, Reifert J, Bendall HH, Zeller RW, Corbeil J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):309-17.

²³⁰ Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010;116(1):106-14.

²³¹ Cheson BD, Wendtner C-M, Pieper A, Dreyling M, Friedberg J, Hoelzer D, et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(1):21-7.

²³² Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(27):4473-9.

²³³ Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(1):57-66.

²³⁴ O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, Muzzy J, MacGregor-Cortelli B, Stubblefield M, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor Bortezomib in patients with indolent Non-Hodgkin's Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(4):676-84.

²³⁵ Coiffier B, Osmanov EA, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner F, et al. Bortezomib plus Rituximab versus Rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(8):773-84.

²³⁶ Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, Soiffer RJ, Anderson KC, Fisher DC, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999;94(10):3325-33.

²³⁷ Schouten HC, Qian WW, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomised European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3918-27.

²³⁸ Le Gouill, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naïve and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96(8):1128-35.

²³⁹ Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C, Abella E, Lum LG, Momin F, et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogenic bone marrow transplantation for advanced malignant lymphoma. *Blood* 1994;84(4):1050-5.

- ²⁴⁰ Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabins, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008;111(12):5530-6.
- ²⁴¹ Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: A comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119(20):3662-71.
- ²⁴² Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: A consensus Project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98(7):1014-21.
- ²⁴³ Foster M, Gabriel DA, Shea T. Role of hematopoietic stem cell transplant in the management of follicular lymphoma. *Oncologist* 2009;14(7):726-38.
- ²⁴⁴ Fanale M, Assouline S, Kuruvilla J, Solal-Céligny P, Heo DS, Verhoef G, et al. Phase IA/II, multicentre, open-label study of the CD40 antagonistic monoclonal antibody Lucatumumab in adult patients with advanced non-Hodgkin or Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;164(2):258-65.
- ²⁴⁵ Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: Results of a phase 1/2 trial. *Blood* 2008;111(12):5486-95.
- ²⁴⁶ Morschhauser F, Leonard JP, Fayad L, Coiffier B, Petillon MO, Coleman M, et al. Humanized anti-CD20 antibody, veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: Phase I/II results. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3346-53.
- ²⁴⁷ Morschhauser F, Marlton P, Vitolo U, Lindén O, Seymour JF, Crump M, et al. Results of a phase I/II study of ocrelizumab, a fully humanized anti-CD20 mAb, in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21(9):1870-6.
- ²⁴⁸ Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, Thieblemont C, Lamy T, Tilly H, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: Results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2920-6.
- ²⁴⁹ Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: Results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122(7):1137-43.
- ²⁵⁰ Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Caballero MD, Gadeberg O, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3467-74.
- ²⁵¹ Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081-93.

- ²⁵² Kahl B, Byrd J, Flinn I, Wagner-Johnston N, Spurgeon S, et al. Clinical safety and activity in a phase I study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110 δ , in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116(21):1777 abstr.
- ²⁵³ Fowler F, Porte Sharman J, Smith S, Boyd T, Grant B, Kolibaba KS, et al. The Btk inhibitor, PCI-32765, induces durable responses with minimal toxicity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: Results from a phase I STUDY. *Blood* 2010;116(21):964 abstr.
- ²⁵⁴ Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J, Johnston PB, Vose JM, Lacasce A, et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;115(13):2578-85.
- ²⁵⁵ Gopal AK, Kahl BS, Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370(11):1008-18.
- ²⁵⁶ Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RR, Brown JR, Byrd JC, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase- δ , as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014;123(22):3406-13.
- ²⁵⁷ Salles GA, Schuster SJ, De Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Flowers C, et al. Idelalisib efficacy and safety in follicular lymphoma patients from a phase 2 study. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl):8529 abstr.
- ²⁵⁸ De Vos S, Wagner-Johnston ND, Coutre SE, Flinn I, Schreeder MT, Fowler N, et al. Durable responses following treatment with the PI3K-Delta inhibitor Idelalisib in combination with Rituximab, Bendamustine, or Both, in recurrent indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Phase I/II results. *Blood* 2014; 124(21):3063 abstr.
- ²⁵⁹ Flinn I, Oki Y, Patel M, Horwitz SM, Foss FM, Sweeney J, et al. A phase 1 evaluation of duvelisib (IPI-145), a PI3K- δ , γ inhibitor, in patients with relapsed/refractory iNHL [abstract]. *Blood* 2014;124(21):802 abstr.
- ²⁶⁰ Bartlett NL, LaPlant BR, Qi J, Ansell SM, Kuruvilla JG, Reeder CB, et al. Ibrutinib monotherapy in relapsed/refractory follicular lymphoma (FL): preliminary results of a phase 2 consortium (P2C) trial [abstract]. *Blood* 2014;124(21):800 abstr.
- ²⁶¹ Wu L, Adams M, Carter T, Chen R, Muller G, Stirling D, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008;4(14):4650-7.
- ²⁶² Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5404-9.
- ²⁶³ Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4952-7.
- ²⁶⁴ Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22(7):1622-7.

- ²⁶⁵ Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27(9):1902-9.
- ²⁶⁶ Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, Reed-Pease C, Abedi M, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;165(3):375-81.
- ²⁶⁷ Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(31):3635-40
- ²⁶⁸ Friedberg JW. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma: The old and the new. *Semin Hematol* 2008;45(3 Suppl 2):S2-S6.
- ²⁶⁹ Williams CD, Harrison CN, Lister TA, Norton AJ, Blystad AK, Coiffier B, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemotherapy transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;19(3):727-35.
- ²⁷⁰ Bernstein SH, Burack WR. The incidence, natural history, biology and treatment of transformed lymphomas. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2009;1:532-41.
- ²⁷¹ Al Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5165-9.
- ²⁷² Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, Horning SJ. Long term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1726-33.
- ²⁷³ Al-Tourah AJ, Savage KJ, Gill KK, Klasa RJ, Sehn LH, Shenkier TN, et al. Addition of rituximab to CHOP chemotherapy significantly improves survival of patients with transformed lymphoma. *Blood* 2007;110(11):790 abstr.
- ²⁷⁴ Tan D, Rosenberg SA, Levy R, Lavori P, Tibshirani R, Hoppe RT, et al. Survival in follicular lymphoma: the Stanford experience, 1960-2003. *Blood* 2007;110(11):3428 abstr.
- ²⁷⁵ Jackson AE, Liu J, Bartlett NL, Cashen AF. Transformed follicular lymphoma: is early autologous stem cell transplantation indicated in the modern era?. *Ann Hematol Oncol* 2014;1(1):1-5.
- ²⁷⁶ Guirguis HT, Cheung MC, Pilotis E, Spaner D, Berinstein NL, Imrie K, et al. Survival of patients with transformed lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol* 2014;93(6):1007-14.
- ²⁷⁷ Chan YL, Vydianath B, Inman CF, Mahendra P, Malladi R, Chaganti S. R-CHOP alone for rituximab naive transformed follicular lymphoma has an excellent outcome. *Blood* 2013;122(21):4392 abstr.

- ²⁷⁸ Wong E, Dickinson M. Transformation in follicular lymphoma: biology, prognosis and therapeutic options. *Curr Oncol Rep* 2012;14(5):424-32.
- ²⁷⁹ Schouten HC, Bierman PJ, Vaughan WP, Kessinger A, Vose JM, Weisenburger DD, et al. Autologous bone marrow transplantation in follicular non-Hodgkin's lymphoma before and after histologic transformation. *Blood* 1989;74(7):2579-84.
- ²⁸⁰ Freedman AS, Ritz J, Neuberg D, Anderson KC, Rabinowe SN, Mauch P, et al. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991;77(11):2524-9.
- ²⁸¹ Friedberg JW, Freedman AS. High-dose therapy and stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Ann Hematol* 1999;78(5):203-11.
- ²⁸² Foran JM, Apostolidis J, Papamichael D, Norton AJ, Matthews J, Amess JA, et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre. *Ann Oncol* 1998;9(8):865-9.
- ²⁸³ Sabloff M, Atkins HS, Bence-Bruckler I, Bredeson C, Fergusson D, Genest P, et al. A 15-year analysis of early and late autologous hematopoietic stem cell transplant in relapsed, aggressive, transformed and nontransformed follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(8):956-64.
- ²⁸⁴ Ramadan KM, Connors JM, Al-Tourah AJ, Gascoyne RD, Song KW, Barnett MJ, et al. Autologous stem cell transplantation is superior to myeloablative allogeneic SCT as salvage therapy for patients with refractory/relapsed transformed lymphoma. *Blood* 2008;112(11):4459 abstr.
- ²⁸⁵ Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA, et al. Autologous and Allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian Blood and Marrow Transplant Group. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1164-71.
- ²⁸⁶ Tam CS, Herschtal A, Dickinson M, George A, Seymour JF, et al. Chemotherapy versus autologous stem-cell transplantation for the treatment of transformed follicular lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2013;31(25):3166-7.
- ²⁸⁷ Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, Zhang MJ, Hu ZH, Akpek G, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(7):951-9.
- ²⁸⁸ Berglund A, Enblad G, Carlson K, Glimelius B, Hagberg H. Long-term follow-up of autologous stem-cell transplantation for follicular and transformed follicular lymphoma. *Eur J Haematol* 2000;65(1):17-22.
- ²⁸⁹ Chen CI, Crump M, Tsang R, Stewart AK, Keating A. Autotransplants for histologically transformed follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;113(1):202-8.
- ²⁹⁰ Andreadis C, Schuster SJ, Chong EA, Svoboda J, Luger SM, Porter DL, et al. Long-term event-free survivors after high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for low-grade follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(11):955-61.

- ²⁹¹ Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1316-23.
- ²⁹² Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3918-28.
- ²⁹³ Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-69.
- ²⁹⁴ Davies AJ, Rohatiner AZ, Howell S, Britton KE, Owens SE, Micallef IN, et al. Tositumomab and iodine I131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1469-79.
- ²⁹⁵ Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, Knox SJ, Zelenetz AD, Vose JM, et al. Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7565-73.
- ²⁹⁶ Zubrod CG, Scheneidermann M, Frei E, Brindley C, Gold GL, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylthylene thiophosphoramidate. *J Chron Dis* 1960;11(1):7-33.
- ²⁹⁷ Carrasco JL. El método estadístico en la investigación médica. Ed. Ciencia 3. Madrid, 4ª edición, 1989.
- ²⁹⁸ Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81(3):515-26.
- ²⁹⁹ Broeck J, Brestoff JR, Kaulfuss C. Statistical Estimation. In: Van den Broeck J, Brestoff JR, editors. *Epidemiology: Principles and Practical Guidelines*. Dordrecht: Springer;2013. p.417-38.
- ³⁰⁰ Grambsch PM, Therneau TM. Modeling Survival Data Extending the Cox Model. Springer;2000. p.261-87.
- ³⁰¹ Breslow NE, Day NE: Statistical methods in cancer research. Volumen II-The design and analysis of cohort studies. IARC SciPubl, 1-406, 1987.
- ³⁰² Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- ³⁰³ Fisher RI, Leblanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8447-52.
- ³⁰⁴ Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in United States. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5019-26.

- ³⁰⁵ Peterson BS, Petroni GR, Frizzera G, Barcos M, Bloomfield CD, Nissen NI, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: A study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21(1):5-15.
- ³⁰⁶ National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program public-use data (1973-1999) program Web site: Data quality. <http://seer.cancer.gov/about/quality.html>.
- ³⁰⁷ Romaguera JE, McLaughlin P, North L, Dixon D, Silvermintz KB, Garnsey LA, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: A risk model. *J Clin Oncol* 1991;9(5):762-9.
- ³⁰⁸ McLaughlin P, Cabanillas F, Hagemester FB, Swan F Jr, Romaguera JE, Taylor S, et al. CHOP-Bleo plus interferon for stage IV low-grade lymphoma. *Ann Oncol* 1993;4(3):205-11.
- ³⁰⁹ McLaughlin P, Hagemester FB, Swan F, Cabanillas F, Romaguera J, Rodriguez MA, et al. Intensive conventional-dose chemotherapy for stage IV low-grade lymphoma: High remission rates and reversion to negative of peripheral blood bcl-2 rearrangement. *Ann Oncol* 1994;5(Suppl 2):73-7.
- ³¹⁰ Tsimberidou AM, McLaughlin P, Younes A, Rodriguez MA, Hagemester FB, Sarris A, et al. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood* 2002;100(13):4351-7.
- ³¹¹ McLaughlin P, Rodriguez MA, Hagemester FB, et al. Stage IV indolent lymphoma: A randomized study of concurrent vs sequential use of FND (Fludarabine, Mitoxantrone, Dexamethasone) chemotherapy and rituximab monoclonal antibody therapy, with interferon maintenance. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 564 (abstr 2269).
- ³¹² McLaughlin P, Hagemester FB, Rodriguez MA, Sarris AH, Pate O, Younes A, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol* 2000;27(6 Suppl 12):37-41.
- ³¹³ Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemester FB, Ayers GD, Hess M, 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):1582-9.
- ³¹⁴ Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, 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):981-7.
- ³¹⁵ Conconi A, Motta M, Bertoni F, Piona C, Stathis A, Wannesson L, et al. Patterns of survival of follicular lymphomas at a single institution through three decades. *Leuk Lymphoma* 2010;51(6):1028-34.
- ³¹⁶ Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia* 2015;29(3):668-76.
- ³¹⁷ Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleccek B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by

region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(9):931-42.

³¹⁸ Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Rizzi S, Ferretti V, Rattotti S, et al. Validation of follicular lymphoma international prognostic index 2 (FLIPI2) score in an independent series of follicular lymphoma patients. *Br J Haematol* 2010;149(3):455-7.

³¹⁹ Gangatharan SA, Maganti M, Kuruvilla JG, Kukreti V, Tiedemann RE, Gospodarowicz MK, et al. Clinical characteristics and early treatment outcomes of follicular lymphoma in Young adults. *Br J Haematol* 2015;170(3):384-90.

³²⁰ Duarte IX, Domeny-Duarte P, Wludarski SC, Natkunam Y, Bacchi CE, et al. Follicular lymphoma in young adults: a clinicopathological and molecular study of 200 patients. *Mod pathol* 2013;26(9):1183-96.

³²¹ Summerfield GP, Wood KM, Taylor PR, White JM, Mounter PJ, Proctor SJ. Survival in young patients (less than 40 years) with follicular lymphoma: a population based study by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group. *Leuk Lymphoma* 2004;45(6):1149-57.

³²² Conconi A, Lobetti-Bodoni C, Montoro S, López-Guillermo A, Coutinho R, Matthews J, et al. Life expectancy of Young adults with follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26(11):2317-22.

³²³ Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Flowers CR, Farber CM, et al. Disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of follicular lymphoma in patients 40 years of age and younger: an analysis from the National LymphoCare Study. *Blood* 2014;124(21):3044 abstr.

³²⁴ Calvo V, Provencio M, Gómez Codina J, Rodríguez Abreu D, Rueda A. Survival in young adults diagnosed with follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2015;27(4):751.

³²⁵ Krause SW, Gerken M, Andreesen R, Hofstädter F, Klinkhammer-Schalke M, et al. Treatment of B cell lymphoma with chemotherapy plus rituximab: a survival benefit can be demonstrated in the routine data of a regional cancer registry. *Ann Hematol* 2012;91(4):561-70.

³²⁶ Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli L, Bari A, Luminari S, Angrilli F, et al. Italian Lymphoma Study Group. Introduction of rituximab in front-line and salvage therapies has improved outcome of advanced-stage follicular lymphoma patients. *Cancer* 2007;109(10):2077-82.

³²⁷ Overman MJ, Feng L, Pro B, McLaughlin P, Hess M, Samaniego F, et al. The addition of rituximab to CHOP chemotherapy improves overall and failure-free survival for follicular grade 3 lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19(3):553-9.

³²⁸ Nicolas-Virelizier E, Ségura-Ferlay C, Ghesquières H, Chassagne-Clement C, Gargi T, Biron P, et al. Impact of the introduction of rituximab in first-line follicular lymphoma: a retrospective study of 247 unselected patients referred to a single institution with a long-term follow-up. *Hematol Oncol* 2015;33(1):1-8.

³²⁹ Buske C, Hoster E, Dreyling M, Forstpointner R, Kneba M, Schmitz N, et al. Rituximab in combination with CHOP in patients with follicular lymphoma: analysis of treatment outcomes of 552 patients treated in a randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group after a follow up of 58 months. *Blood* 2008; 112(11):2599 abstr.

- ³³⁰ Junlen HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia* 2015;29(3):668-76.
- ³³¹ Cole BF, Solal-Celigny P, Gelber RD, Lepage E, Gisselbrecht C, Reyes F, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferón alfa-2b for advanced follicular lymphoma: an aid to clinical decision making. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2339-44.
- ³³² Sánchez Ruiz AC, de la Cruz-Merino L, Provencio Pulla M. Role of consolidation with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with advanced-stage follicular lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2014;5(3):78-90.
- ³³³ Hainsworth J, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma-a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088-95.
- ³³⁴ Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Walterz U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-23.
- ³³⁵ Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, Tandler CL, Brice P, Haioun C, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferón alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the group d'étude des lymphomes folliculaires 86 trial. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2332-8.
- ³³⁶ Nabhan C, Aschbrook-Kilfoy B, Chiu BC, Kruczek K, Smith SM, Evens AM. The impact of race, age and sex in follicular lymphoma: A comprehensive SEER analysis across consecutive treatment eras. *Am J Hematol* 2014;89(6):633-8.
- ³³⁷ Provencio M, García-López FJ, Bonilla F, España P. Comparison of long-term mortality in Hodgkin's disease patients with that of the general population. *Ann Oncol* 1999;10(10):1199-205.
- ³³⁸ Everitt B, Skrondal A. "Standardized mortality rate (SMR)". In: *The Cambridge dictionary of statistics*. New York: Cambridge University Press; 2010. p. 409.
- ³³⁹ Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91(11):1096-1101.
- ³⁴⁰ Jaeger U, Trneny M, Melzer H, Praxmarer M, Nawarawong W, Ben Yehuda D, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica* 2015;100(7):955-63.
- ³⁴¹ Nabhan C, Zhou X, Day BM, Dawson K, Zelenetz AD, Friedberg JW, Cerhan JR, et al. Disease, treatment, and outcome differences between men and women with follicular lymphoma in the United States. *Am J Hematol* 2016;91(8):770-5.
- ³⁴² Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1066-73.

³⁴³ Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, Carde P, Van't Veer MB, Aleman BM, et al. Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer* 2009;115(8):1680-91.

³⁴⁴ Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, Blystad AK, Fagerli UM, Falk RS, et al. A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2016;173(3):432-43.

