

## Linfoma folicular

COORDINADORES: J. GAYOSO. *Madrid*  
E. CONDE. *Santander*

### Resumen del simposio

El linfoma folicular constituye uno de los linfomas más frecuentes. Su curso clínico se caracteriza por un comportamiento indolente, con una historia de sucesivas remisiones y recaídas después de cada línea de tratamiento. En los últimos 10 años hemos asistido al desarrollo de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, la radioinmunoterapia y los trasplantes submieloablativos (“minialos”), que han logrado prolongar la supervivencia media de los pacientes de forma significativa respecto a épocas anteriores. En este simposio contaremos con la presencia de destacados especialistas nacionales e internacionales que nos van a ilustrar sobre el estado del arte en el linfoma folicular.

En primer lugar, el profesor Randy Gascoine, hemopatólogo de la British Columbia Cancer Agency, nos adentrará en el conocimiento del microambiente en el linfoma folicular, en cómo éste puede justificar, al menos en parte, la heterogeneidad clínica y la respuesta de los pacientes a los distintos tratamientos, y en la importancia pronóstica de diferentes poblaciones celulares acompañantes del clon tumoral linfoide B tanto por su papel en el origen y mantenimiento del tumor como en su transformación y progresión histológica. Posteriormente, el doctor Armando López-Guillermo revisará las opciones terapéuticas de primera línea en el linfoma folicular y el papel de los tratamientos post-remisión, desde el mantenimiento con rituximab hasta la intensificación con trasplante autólogo pasando por los tratamientos de consolidación con radioinmunoterapia. La doctora M.<sup>a</sup> José Terol presentará una revisión de los tratamientos de rescate, las diferentes posibilidades en función de las características del paciente y su enfermedad, y la necesidad de integrar dichos tratamientos en una estrategia global de tratamiento desde el diagnóstico, dada la hasta ahora invariable historia de recidivas sucesivas. Finalmente, la doctora Silvia Montoto, desde el Instituto del Cáncer del Reino Unido, tratará de definir el papel y momento óptimo del trasplante autólogo en dicha estrategia global y, más aún, nos planteará la difícil cuestión de dónde situar el trasplante alogénico, básicamente en forma de “minialo”, para explotar el efecto injerto contra linfoma como única plataforma que realmente ha mostrado posibilidades de curación para los pacientes con linfoma folicular.

Esperamos, como coordinadores de este simposio, que sea atractivo, genere una productiva discusión y sirva para acercar los conocimientos más actualizados sobre el tema a nuestra asociación en su L Congreso.

## THE ROLE OF THE MICROENVIRONMENT IN FOLLICULAR LYMPHOMA. MEETING OF THE SPANISH HEMATOLOGY SOCIETY, NOVEMBER 2009

R.D. GASCOYNE

*Hematopathologist and Clinical Professor,  
British Columbia Cancer Agency & the BC Cancer  
Research Centre, Vancouver, Canada*

### Introduction

Follicular lymphoma (FL) represents the second most common subtype (22%) of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) behind diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). In North America, FL represents the most common histological subtype, accounting for 32% of all NHLs and the majority of indolent B cell lymphomas. The 2008 World Health Organization (WHO) recognizes a number of histological grades and variants, the latter including primary cutaneous follicle centre cell lymphoma, pediatric FL, primary duodenal FL and early lesions of uncertain clinical significance such as *in situ* FL. FL is imminently treatable, but most patients present with advanced-stage disease and cannot be cured by conventional therapy. The median age at presentation is 63 years. FL is characterized by marked clinical heterogeneity, with median survivals in the range of 8-10 years, but with a wide range of outcomes. Some patients will survive in excess of 25 years, while 15-20% will die of transformed/aggressive FL within the first 3 years following diagnosis. Understanding the clinical and biological correlates that underlie this diverse spectrum of outcomes is the subject of much investigation. The frequency of transformation is variably reported and generally portends a poor prognosis. Several recent single institution studies suggest that transformation occurs at a steady-state of approximately 3% per year and may possibly plateau at 15-17 years, suggesting that only half of the patients are at-risk<sup>1,2</sup>.

The treatment of FL is markedly heterogeneous, spanning the complete spectrum from no treatment (watch & wait) to allogeneic bone marrow transplantation. There is no clear consensus as to the choice of initial therapy for symptomatic patients, although R-CHOP has emerged as a preferred option in many countries. The current PRIMA trial will hopefully provide some insight regarding the optimal treatment regimen for symptomatic FL patients.

Several recent randomized clinical trials have confirmed a survival benefit for patients with FL treated with chemotherapy regimens to which the monoclo-

nal anti-CD20 antibody, rituximab, has been added<sup>3,4</sup>. For the first time in several decades, newer therapies may be changing the clinical course of FL leading to improvements in overall survival<sup>5-7</sup>. Moreover, maintenance rituximab has also been shown to improve progression-free survival<sup>8,9</sup>.

### Pathogenesis

Two major themes have evolved to explain the pathogenesis of FL including; 1) a primary genetic model based on accumulating genomic alterations and clonal selection of neoplastic B cells and; 2) an immunological model based on the composition and function of the microenvironment in which the non-neoplastic cells exert a dominant effect on the behavior of the tumor cells<sup>10</sup>. It is likely that both affect the overall biology of FL and variably impact prognosis in individual patients. A key event in disease initiation is the t(14;18)(q32;q21) that results in constitutive activation of *BCL2*, allowing FL B cells to escape the normal default program of most germinal centre B cells; programmed cell death. Most FL cells acquire additional genetic alterations that presumably contribute to a growth and survival advantage. Virtually all FL patients show additional karyotypic abnormalities at the time of diagnosis. Moreover, a number of these contribute to outcome, a finding consistent with providing a growth advantage to the tumor cells. Lastly, specific genetic aberrations contribute to transformation (e.g. *p53* mutation, *p16* loss). The genetic model would favour that the accumulation of genetic alterations in the tumor cells dictates autonomous growth characteristics, risk of transformation and controls the composition of the microenvironment of the lymph node.

An alternative immunological model suggests that the composition and function of the various cells in the lymph node microenvironment provide important crosstalk with the neoplastic B cells. The neoplastic follicle, like the reactive follicle, is rich in a number of immune-related cells such as T cells, macrophages and follicular dendritic cells (FDC). These cells are important during the early growth of FL and likely provide a nurturing environment for the tumor cells. Recent gene expression data and immunohistochemistry studies implicate these cells in the prognosis of FL and similarly appear to have a role in histological transformation. These findings are discussed in more detail in the sections on the microenvironment.

The shape of the overall survival curve in FL highlights the marked clinical heterogeneity characteristic of this lymphoma. It is unlikely that a simple genetic or immunological model alone can be developed to easily explain the pathogenesis of FL. A more

likely scenario is that FL is a balance between genetic and microenvironmental factors that may differentially influence the growth of the tumor cells and the clinical course of the patient. For example, those patients who transform early and pursue an aggressive clinical course may be more “genetically driven”, as their tumors may be less influenced by the non-neoplastic cells in the microenvironment and are more affected by acquired genetic alterations that confer enhanced growth potential and transformation risk. In any given patient the contribution of each may vary and maybe additionally influenced by therapy. In summary, the diverse clinical spectrum of FL patients likely reflects a dynamic interaction between somewhat competing influences; functional intrinsic genomic alterations that provide the tumor cells with a growth advantage and immunological factors within the tumor microenvironment that either favour the neoplastic cells and/or drive transformation or alternatively, actively suppress growth of the FL B cells in favour of the host.

---

### Host genetics

Novel strategies to examine the microenvironment and constitutional genetics have begun to explore the role of the host in FL biology and outcome prediction. Single nucleotide polymorphisms, SNPs, are single base-pair changes in the germline DNA that occur in healthy individuals. They represent but one form of genetic variation amongst individuals. A SNP for the *FcyRIIIa* gene has been shown to predict survival in FL patients following therapy with single-agent rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody<sup>11</sup>. The implication is that immune effector cells such as macrophages and possibly natural killer cells that mediate their effects through antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-mediated cell lysis, differentially bind the Fc portion of rituximab, dependent on the particular variant of FcR coded for in the host genome. The affinity of binding therefore, appears to impact the efficacy of rituximab as a single therapeutic agent. It remains unclear whether FcR polymorphisms will hold their prognostic significance in FL patients treated in the era of immunochemotherapy<sup>12</sup>.

Cerhan and colleagues recently examined the role of additional immune response SNPs in FL and found that four genes, *IL8*, *IL2*, *IL12B* and *IL1RN*, together with clinical and demographic factors, could be used to construct an outcome predictor that identified three risk groups with 5-year overall survival estimates of 96% (low-risk), 72% (intermediate-risk) and 58%<sup>13</sup>. These patients were variably treated and importantly, were treated prior to the introduction of

rituximab into routine clinical practice. These tantalizing new data require validation in additional patient cohorts of FL treated in the current era of immunochemotherapy.

---

### The microenvironment

The follicular growth pattern, the morphological similarity to normal centrocytes and centroblasts, the immunophenotype and the molecular features of somatic mutation of *IGH* genes together with intra-clonal sequence diversity establishes FL as a tumor of germinal center B cells. Evidence supports that the neoplastic B cells require the follicular microenvironment for their clonal expansion and survival. The microenvironment in FL includes a number of non-neoplastic cells such as fibroblasts, fibroblastic reticular cells, endothelial cells, dendritic cells (antigen presenting cells), T cells, benign B cells and macrophages. It is likely that clonal expansion and CSR require signals from these cells and involve co-stimulatory molecules including CD40, CD40L, CD28, ICOS and IL4. FL cell lines do not exist, primarily because FL B cells fail to grow *in vitro* without recapitulating their microenvironment in the form of feeder layers, cytokines or the addition of non-neoplastic cells that mimic their germinal center niche. These observations together with recent gene expression data and studies using tissue microarrays (TMA) suggest a prominent role for the microenvironment contributing to both clinical outcome and risk of transformation. However, there are a number of conflicting findings that may in part be explained by variable clinical findings and different treatments.

---

### Gene expression profiling

Genome-wide transcription profiling has been successfully applied to samples of FL, providing important insight into the biology of the disease as well molecular predictors of survival. One of the original studies of expression profiling of FL analyzed flow-sorted purified neoplastic B cells and determined a list of differentially expressed genes in comparison to normal germinal center B cells. Genes that were either up or down-regulated were discovered with the former showing a good correlation with copy number gains as determined by cytogenetic analyses. As a result of the approach of using purified neoplastic B cells, gene signatures derived from non-neoplastic cells in the tumor biopsies were not analyzed. A number of additional studies have now been published using whole frozen FL biopsy sam-

ples with somewhat differing results. The latter may be the result of using different microarray platforms, variable methodology and bioinformatics tools for analysis, variable tumor content, in addition to differences in patient selection. Dave *et al.* studied 191 frozen FL biopsy samples in an attempt to determine molecular predictors of overall survival<sup>14</sup>. Ten gene expression signatures predictive of outcome were found, five associated with favourable survival and five associated with inferior survival. However, two dominant signatures accounted for the most discriminate outcomes and appeared to be derived from non-neoplastic cells in the tumor microenvironment. One called immune response-1 (IR-1) was associated with favourable survival and contained many T cell genes and a few monocyte-derived genes. The other called immune response-2 (IR-2) was associated with inferior survival and was mostly a monocyte/macrophage and FDC gene signature. Combining these two signatures into a molecular predictor score allowed the recognition of very disparate survivals for patients with newly diagnosed FL. Glas *et al.*, using a non-commercial microarray platform, studied a highly selected cohort of FL patients grouped according to outcome and biopsy-proven histological transformation<sup>15</sup>. These authors defined an 81-gene model capable of predicting immediate clinical behavior following biopsy, either diagnostic or at relapse, but were unable to determine any expression profiles associated with long-term survival or transformation risk. In a follow-up study of patients with early or late transformation, these same authors were unable to determine a consistent expression profile associated with early (< 3 years from diagnosis) transformation, but did find that biopsies with increased intra-follicular CD4<sup>+</sup> T cells determined using immunohistochemistry were more likely to transform early (see section on transformation). The single consistent conclusion from these studies is that non-neoplastic cells in the microenvironment of FL are major contributors to the biology, transformation risk and clinical outcome of FL. It will be important to repeat these analyses for patients treated with rituximab containing regimens and develop new molecular predictors.

### The role of the microenvironment in FL survival

The precise role of the non-neoplastic cells in the tumor microenvironment in FL is as yet incompletely defined, but several cell types have been implicated as contributors to outcome in patients with FL. Studies from the late 1980s suggested that increased CD4<sup>+</sup> T cells were associated with spontaneous remissions in FL<sup>16</sup>. More recently, both the absolute number

and architectural distribution of CD4<sup>+</sup> T cells have been studied, with somewhat conflicting results<sup>15,17-19</sup>. One study found that increased CD4<sup>+</sup> T cells were linked with favorable clinical behavior, while other studies could not confirm a prognostic role for these cells<sup>17,19, 20</sup>. In contrast, increased intra-follicular CD4<sup>+</sup> T cells were recently associated with an increased risk of early transformation, a finding somewhat at odds with the numerical data<sup>21</sup>. Enumeration of CD4<sup>+</sup> T cells using flow cytometry did not show any prognostic impact in FL<sup>18,22</sup>. The role of CD8<sup>+</sup> T cells is similarly confounded by conflicting data in FL. Some studies have suggested an association with improved outcome, while others suggest the opposite finding<sup>20,22-24</sup>. The gene expression profiling data discussed earlier in this chapter did implicate CD8<sup>+</sup> T cells (IR-1) as predictors of improved overall survival<sup>14,25</sup>. Clearly additional studies will be required to resolve the precise contribution of these non-neoplastic cells to survival in FL. Regulatory T cells (Treg) are a subset of cells expressing CD4, CD25 and a nuclear transcription factor FOXP3. These cells play a role in regulating effector T cell populations and their presence has been associated with inferior survival in epithelial malignancies as a result of creating an immunosuppressive microenvironment that allows tumor cells to escape the host immune response. In FL, the role and prognostic relevance of these cells is controversial, as some studies suggest an association with favorable outcome while other studies suggest the opposite<sup>20,26</sup>. It may well be that the role of different T cell populations in the microenvironment of FL is context-dependent; affected significantly by the clinical features of the patients and the treatments given. Further studies are clearly required.

More recently, the impact of PD-1<sup>+</sup> lymphocytes has been evaluated in FL. PD-1 (Program Cell Death 1) is a member of the CD28 receptor family and has an important function in inhibitory pathways, attenuating T cell responses. Carreras *et al.* recently showed that patients with FL having ≤ 5% PD-1<sup>+</sup> cells in their diagnostic biopsies had inferior overall survival (OS) and this was independent of the FLIPI<sup>27</sup>. Interestingly, data from Vancouver suggests the opposite finding; with a high content of PD-1<sup>+</sup> T cells and a follicular pattern both correlating with inferior OS in a uniformly treated population of advanced-stage FL patients<sup>28</sup>. Increased CD68<sup>+</sup> macrophages have been associated with inferior survival in some, but not all studies<sup>19,21,29</sup>. Similarly, the role of FDCs expressing CD21 is unclear. Some studies have suggested that an immature FDC immunophenotype correlates with early progression, while other studies could not confirm these findings<sup>30</sup>.

In a study of microvessel density in FL, Koster and colleagues found that increased vascularity was cor-

related with improved OS in patients treated uniformly with chemotherapy<sup>31</sup>. The opposite finding was reported by Farinha *et al.*<sup>32</sup>.

Lastly, the impact of mast cells in FL was studied in FL patients treated with R-CHOP<sup>33</sup>. A high content of mast cells was associated with inferior OS.

---

### The role of the microenvironment in FL transformation

Factors that predict transformation risk also implicate the microenvironment, including the number of activated CD4<sup>+</sup> T cells within the follicles, the dissolution of the FDC meshworks as well as their maturity and/or functional status<sup>21</sup>. Concomitant with histological transformation, the FL B cells appear to gain autonomous growth characteristics and no longer require the growth-supporting niche offered by the follicular microenvironment. Thus, the resultant DLBCL loses its follicular growth pattern and is associated with dissolution of the FDC meshworks and loss of much of the accompanying T cells<sup>34</sup>. Therefore, a primary immunological theory of pathogenesis would suggest that many of the genetic alterations in the tumor B cells are “noise”, and that the microenvironment controls the growth potential of the FL cells and determines the risk of histological transformation. Recently, disruption of the FDC meshwork has been implicated as a predictor of early histological transformation in FL<sup>21,34</sup>. Cases with increased numbers of FOXP3<sup>+</sup> T cells appear to be at risk for histologic transformation. Similarly, patients with ≤ 5% PD-1<sup>+</sup> T cells also showed a higher risk of transformation<sup>27</sup>. Data presented at ASH 2008 from Vancouver found the opposite finding<sup>28</sup>. Moreover, increased MVD was also associated with an increased risk of transformation.

---

### The impact of therapy

Treatment in FL is a largely under appreciated prognostic factor in FL. Importantly, all previous prognostic factors must be revisited when new therapies are introduced. Rituximab containing regimens have now shown an increase in overall survival in FL and maintenance therapy is significantly associated with improvements in PFS. Recent data suggests that specific chemotherapy, radiotherapy and biological treatments may be differentially visited upon the tumor cells *vs.* the cells in the microenvironment, helping to explain the incongruent findings of the role of non-neoplastic cells in the tumor microenvironment in FL<sup>35,36</sup>.

Canioni and colleagues reported that the negative impact of increased macrophages was abrogated by the addition of rituximab to chemotherapy<sup>37</sup>. Similarly, Taskinen *et al.* showed that high macrophage content was associated with improved OS in FL patients treated with R-CHOP<sup>38</sup>. Interestingly, these data make some sense given the contribution of benign macrophages to the activity of anti-CD20 therapy in animal models of NHL<sup>39</sup>. In aggregate, all of these studies suggest that many therapies used to treat FL may have a differential impact upon the tumor cells in contrast to the immune cells variably present in diagnostic biopsies of FL.

---

### References

1. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2007 Jun 10;25(17):2426-33.
2. 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 October 6, 2008;JCO.2008.16.0283.
3. 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 Feb 15;105(4):1417-23.
4. 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 Dec 1;106(12):3725-32.
5. 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 Nov 20;23(33):8447-52.
6. 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 Apr 1;24(10):1582-9.
7. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5019-26.
8. 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 Nov 15; 108 (10): 3295-301.
9. Hochster 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 ECOG1496 Study. *J Clin Oncol*. 2009 April 1, 2009;27(10):1607-14.

10. de Jong D. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma: a cross talk of genetic and immunologic factors. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6358-63.
11. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):754-8.
12. Carlotti E, Palumbo GA, Oldani E, Tibullo D, Salmoi-raghi S, Rossi A, et al. FcγRIIIA and FcγRIIA polymorphisms do not predict clinical outcome of follicular non-Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential CHOP and rituximab. *Haematologica*. 2007 Aug;92(8):1127-30.
13. Cerhan JR, Wang S, Maurer MJ, Ansell SM, Geyer SM, Cozen W, et al. Prognostic significance of host immune gene polymorphisms in follicular lymphoma survival. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5439-46.
14. 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 Nov 18;351(21):2159-69.
15. Glas AM, Kersten MJ, Delahaye LJ, Witteveen AT, Kibbelaar RE, Velds A, et al. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):301-7.
16. Strickler JG, Copenhaver CM, Rojas VA, Horning SJ, Warnke RA. Comparison of "host cell infiltrates" in patients with follicular lymphoma with and without spontaneous regression. *American journal of clinical pathology*. 1988 Sep;90(3):257-61.
17. Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, Davies AJ, Jordan S, Mac-Dougall F, et al. Number of CD4+ Cells and Location of Fork-head Box Protein P3-Positive Cells in Diagnostic Follicular Lymphoma Tissue Microarrays Correlates With Outcome. *J Clin Oncol*. 2006 November 1, 2006;24(31):5052-9.
18. Ai WYZ, Czerwinski DK, Horning S, Allen J, Tibshirani R, Levy R. Tumor-infiltrating T cells are not predictive of clinical outcome in follicular lymphoma. *Blood*. [Abstract]. 2006 November 16, 2006;108(11):824a.
19. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, Shumansky K, Spinelli JJ, Gill K, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood*. 2005 Jun 2;106(6):2169-74.
20. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez 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 Nov 1;108(9):2957-64.
21. 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. *Journal of clinical oncology*. 2007 Feb 1;25(4):390-8.
22. Farinha P, Han J, Al-Tourah A, Connors JM, Banerjee D, Gascoyne RD. The tumor microenvironment measured by flow cytometry predicts overall survival and transformation risk in follicular lymphoma. *Blood*. [Abstract]. 2006 November 16, 2006;108(11):2406a.
23. Alvaro T, Lejeune M, Salvado M-T, Lopez 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 December 1, 2006;24(34):5350-7.
24. Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Kimby E. CD8+ T-Cell Content in Diagnostic Lymph Nodes Measured by Flow Cytometry Is a Predictor of Survival in Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007 January 15, 2007;13(2):388-97.
25. Dave S. Gene expression profiling and outcome prediction in non-hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Jan;12(1 Suppl 1):50-2.
26. Farinha P, Campo E, Banham A, Masoudi H, Skinnider B, Connors JM, et al. The architectural pattern of FOXP3+ T cells is an independent predictor of survival in patients with follicular lymphoma (FL). *Mod Pathol*. [Abstract]. 2006;19:1043a.
27. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Roncador G, Villamor N, Colomo L, Martinez A, et al. High Numbers of Tumor-Infiltrating Programmed Cell Death 1-Positive Regulatory Lymphocytes Are Associated With Improved Overall Survival in Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 March 20, 2009;27(9):1470-6.
28. Farinha P, Roncador G, Al-Tourah A, Connors JM, Gascoyne RD. Combined FOXP3+ and PD1+ T Cell Density and Architectural Patterns Predict Overall Survival and Risk of Transformation in Uniformly Treated Patients with Follicular Lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008 November 16, 2008;112(11):2815-.
29. Canioni D, Salles G, Mounier N, Brousse N, Keuppens M, Morchauer F, et al. The poor prognosis value of high intratumoral macrophage count in follicular lymphoma patients requires selection of appropriate cut-off and can be circumvented by rituximab therapy. *Blood*. [Abstract]. 2006 November 16, 2006;108(11):822a.
30. Chang KC, Huang X, Medeiros LJ, Jones D. Germinal centre-like versus undifferentiated stromal immunophenotypes in follicular lymphoma. *J Pathol*. 2003 Nov;201(3):404-12.
31. Koster A, van Krieken JH, Mackenzie MA, Schraders M, Borm GF, van der Laak JA, et al. Increased vascularization predicts favorable outcome in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2005 Jan 1;11(1):154-61.
32. Farinha P, Gascoyne RD, Kyle A, Minchinton A, Connors JM, Karsan A. Vascularization Predicts Overall Survival (OS) & Risk of Transformation (RT) in Uniformly Treated Patients with Follicular Lymphoma (FL). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007 November 16, 2007;110(11):184-.
33. Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Leppa S. Prognostic influence of tumor-infiltrating mast cells in patients with follicular lymphoma treated with rituximab and CHOP. *Blood*. 2008 May 1, 2008;111(9):4664-7.
34. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Yamochi T, Yamamoto Y, Naitoh H, Kawakami K, et al. Disappearance of CD21-positive follicular dendritic cells preceding the transformation of follicular lymphoma: immunohistological study of the transformation using CD21, p53, Ki-67, and P-glycoprotein. *Pathol Res Pract*. 2003;199(5):293-302.
35. de Jong D, Koster A, Hagenbeek A, Raemaekers J, Veldhuizen D, Heisterkamp S, et al. Impact of the tumor microenvironment on prognosis in follicular lymphoma is dependent on specific treatment protocols. *Haematologica*. 2009 January 1, 2009;94(1):70-7.
36. Lejeune M, Alvaro T. Clinicobiological, prognostic and therapeutic implications of the tumor microenvironment in follicular lymphoma. *Haematologica*. 2009 January 1, 2009;94(1):16-21.
37. Canioni D, Salles G, Mounier N, Brousse N, Keuppens M, Morchauer F, et al. High Numbers of Tumor-Associated Macrophages Have an Adverse Prognostic Value That Can Be Circumvented by Rituximab in Patients With Follicular Lymphoma Enrolled Onto the GELA-GOELAMS FL-2000 Trial. *J Clin Oncol*. 2008 January 20, 2008;26(3):440-6.
38. Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg ML, Nyman H, Eerola LM, Leppa S. A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clinical cancer research*. 2007 Oct 1;13(19):5784-9.
39. Minard-Colin V, Xiu Y, Poe JC, Horikawa M, Magro CM, Hamaguchi Y, et al. Lymphoma depletion during CD20 immunotherapy in mice is mediated by macrophage FcγRI, FcγRIII, and FcγRIV. *Blood*. 2008 August 15, 2008;112(4):1205-13.

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA Y MANTENIMIENTO EN EL LINFOMA FOLICULAR

A. LÓPEZ-GUILLERMO,  
G. GUTIÉRREZ-GARCÍA

Servicio de Hematología. Hospital Clínic. Barcelona

### Introducción

Los pacientes con linfoma folicular (LF) tienen una supervivencia relativamente prolongada que podría superar los 15 años de mediana en las series más recientes. Sin embargo, aunque con los tratamientos actuales se pueden alcanzar tasas elevadas de respuesta completa (RC), la mayoría de los pacientes sigue recayendo y muchos de ellos acaban falleciendo por el linfoma. Así pues, la historia “natural” del LF sigue siendo una sucesión de respuestas y posteriores recaídas, si bien la duración de las respuestas se ha prolongado mucho en los últimos años gracias a los nuevos tratamientos<sup>1,2</sup>.

Como es bien conocido, no existe un único tratamiento que pueda considerarse de elección en el LF, sino diferentes terapias no excluyentes entre sí y que pueden resultar útiles dependiendo de las características del enfermo, la extensión del linfoma y la fase de la enfermedad. La lista clásica de opciones terapéuticas en primera línea incluye las siguientes:

1. **Abstención terapéutica.** Los pacientes con LF en estadio avanzado y sin factores de riesgo pueden permanecer sin tratamiento hasta que se producen signos de progresión clínica o histológica. Alrededor de la mitad de los pacientes permanece estable, sin requerir tratamiento, durante más de 3 años, y un 10%, durante más de 5 años. La supervivencia de los pacientes no tratados inicialmente no difiere de la de aquéllos con similares características tratados desde el diagnóstico<sup>3</sup>. En este contexto, el uso de rituximab como monoterapia

se está evaluando en estudios prospectivos frente a la abstención.

2. **Radioterapia.** Considerada de elección para formas localizadas, tiene un papel menor para los restantes casos. En particular, la radioterapia complementaria no parece aportar nada a la supervivencia de los pacientes.

3. **Quimioterapia.** Con fármacos alquilantes (p. ej., clorambucilo o ciclofosfamida) utilizados como monoterapia y con poliquimioterapias más o menos complejas (COP, CHOP, ATT, etc.) se alcanzan tasas crecientes de RC (hasta 50-80%), si bien la supervivencia global no se modifica sustancialmente<sup>1,2</sup>.

4. **Análogos de las purinas.** De entre estos fármacos, la experiencia con fludarabina es, con mucho, la más amplia. Se ha mostrado eficaz tanto en el tratamiento inicial como en la recaída de los LF. Su combinación con otras quimioterapias permite alcanzar mayores tasas de respuesta<sup>6</sup>.

En las últimas décadas se han utilizado tratamientos distintos que han mejorado las respuestas y la supervivencia. En los próximos apartados se detallan los más importantes.

### Tratamientos actuales de primera línea

#### Inmunoterapia e immunoquimioterapia

El uso de anticuerpos monoclonales frente a antígenos específicos de las células tumorales es una aproximación terapéutica muy atractiva, con un mecanismo de acción completamente diferente de la quimioterapia. En el LF la monoterapia con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) permite alcanzar tasas elevadas de respuesta, sobre todo en pacientes sin criterios de riesgo, si bien la tasa de RC no supera el 25%<sup>4,5,7</sup>. Rituximab puede combinarse con la quimioterapia convencional, lo que se ha denominado immunoquimioterapia, de manera que au-

Tabla 1. Tasa de respuesta completa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en cuatro estudios prospectivos aleatorizados con diferentes poliquimioterapias con y sin rituximab

Referencia	Régimen terapéutico	N	CR (%)	SLP (%)	SG (%)
Marcus, Blood 2005 <sup>8</sup>	COP	159	10	21	77
	COP + R	162	41*	40*	83*#
Hiddemann, Blood 2005 <sup>9</sup>	CHOP	205	17	62	90
	CHOP + R	223	20	84*	95*##
Herold, JCO 2007 <sup>10</sup>	MCIP	177	25	40	74
	MCIP + R	181	50*	71*	87*#
Salles, Blood 2008 <sup>11</sup>	CHVP + IF	183	59	37	79
	CHVP + IF + R	175	75*	53*	84###

C: ciclofosfamida; Cl: clorambucilo; H: adriamicina; IF: interferón; O: vincristina; P: prednisona; R: rituximab; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; M: mitoxantrona; VP: etopósido; \*  $p < 0,05$ ; # a 4 años; ## a 2 años; ### a 5 años

Tabla 2. Algunas de las diferentes pautas de mantenimiento con rituximab en el linfoma folicular

Referencia	Pauta de rituximab	Duración del mantenimiento
Hainsworth, J Clin Oncol 2005 <sup>14</sup> Hochster, J Clin Oncol 2009 <sup>18</sup>	375 mg/m <sup>2</sup> /semana × 4 semanas - 1 ciclo cada 6 meses	2 años (4 ciclos)
Forstpointner, Blood 2006 <sup>16</sup>	375 mg/m <sup>2</sup> /semana × 4 semanas - 1 ciclo cada 6 meses	1 año (2 ciclos: a 3 y 9 meses)
Ghielmini, Blood 2004 <sup>13</sup>	375 mg/m <sup>2</sup> /semana - 1 dosis cada 2 meses	8 meses (4 dosis)
Van Oers, Blood 2006 <sup>17</sup>	375 mg/m <sup>2</sup> /semana - 1 dosis cada 3 meses	2 años
Estudio PRIMA	375 mg/m <sup>2</sup> /semana - 1 dosis cada 2 meses	2 años

Tabla 3. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global según se realice o no tratamiento de mantenimiento con rituximab tras el tratamiento de rescate en pacientes con linfoma folicular en recaída o progresión

Referencia	Régimen de rescate	N	SLP (%)			
			Observación	Mantenimiento con rituximab	Observación	Mantenimiento con rituximab
Forstpointner, Blood 2006 <sup>16</sup>	R-FCM	81	45	70*	nd	nd*
Van Oers, Blood 2006 <sup>17</sup>	CHOP/R-CHOP	324	28	62*	76	85*

SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; \*  $p < 0,05$

menta muy notablemente tanto la tasa de RC como la duración de las mismas. En la Tabla 1 se detallan los principales aspectos de los cuatro estudios prospectivos y aleatorizados que han demostrado con el mayor nivel de evidencia que la inmunoterapia es mejor que la quimioterapia convencional tanto respecto a la tasa de RC como a la supervivencia libre de enfermedad e incluso respecto a la supervivencia global<sup>8-11</sup>. Así pues, en el momento actual la inmunoterapia debe considerarse el tratamiento de elección para los pacientes con LF que requieran terapia. Cuál ha de ser la quimioterapia asociada a rituximab es todavía objeto de debate.

### Radioinmunoterapia

Se han utilizado anticuerpos monoclonales anti-CD20 unidos a productos radiactivos (p. ej., <sup>90</sup>Y-ibritumomab-tiuxetan o <sup>131</sup>I-tositumomab), lo que aumentaría su eficacia antitumoral. Esta variante terapéutica se suele denominar radioinmunoterapia. La experiencia es amplia en pacientes recaídos, en los que se ha demostrado eficacia, pero debe considerarse todavía experimental en primera línea de tratamiento.

### Otras bioterapias

Interferón alfa. Desde que se demostró su efecto antitumoral, este fármaco viene siendo utilizado en el tratamiento del LF, tanto en la fase inicial, en combinación con la quimioterapia convencional, como en la de mantenimiento. Prolonga la duración de la res-

puesta, pero no es seguro que alargue la supervivencia de los pacientes<sup>12</sup>.

### Tratamientos tras la terapia de inducción

Una vez obtenida una respuesta con inmunoterapia, sea ésta cual sea, son posibles varias conductas terapéuticas: 1) observación, esto es, no aplicar más tratamiento; sigue siendo la actitud más convencional; 2) tratamiento de mantenimiento durante unos meses/años; 3) "consolidación" de la respuesta mediante un tratamiento corto; y 4) tratamiento de intensificación, mediante un trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos.

### Tratamiento de mantenimiento

El mantenimiento de la respuesta alcanzada con el tratamiento de inducción es una opción clásica en el LF. En este sentido, ya se ha indicado el papel del interferón. Más recientemente, se han publicado evidencias de que rituximab es un fármaco eficaz y poco tóxico para este fin. Así, se han sugerido diferentes pautas de mantenimiento, algunas de las cuales se indican en la Tabla 2<sup>13-15</sup>. No parece que ninguna de tales pautas pueda ser considerada superior a las demás.

En el contexto de pacientes en recaída o progresión se ha demostrado la eficacia del mantenimiento con rituximab tras un régimen de rescate en dos estudios prospectivos y aleatorizados<sup>16,17</sup>. Con estos resultados, resumidos en la Tabla 3, se ha establecido la indicación formal del mantenimiento en pacientes en recaída

da. De manera interesante, el mantenimiento es eficaz tanto si los pacientes habían recibido rituximab en el tratamiento de rescate como si no. De todos modos, hay que hacer notar que, aunque se ha demostrado que el mantenimiento es mejor que la simple observación, no existen datos comparativos con otras opciones tras la respuesta al rescate, como son la consolidación o la intensificación mediante un trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos.

Tras el tratamiento de primera línea, la primera evidencia de la ventaja del mantenimiento con rituximab frente a la observación se acaba de publicar<sup>18</sup>. El tratamiento inicial en esta serie era R-COP. Se hallan pendientes los resultados del estudio PRIMA, en el que se analizará la utilidad del mantenimiento tras la respuesta a alguna de las inmunoterapias de primera línea más utilizadas (R-COP, R-CHOP, R-MCP y R-FCM).

### Tratamiento de consolidación

Recientemente se ha demostrado el papel de <sup>90</sup>Y-ibritumomab-tiuxetan como tratamiento de consolidación de la respuesta al tratamiento de primera línea. En efecto, en el estudio FIT, los pacientes en RC o respuesta parcial que recibieron una dosis de <sup>90</sup>Y-ibritumomab-tiuxetan tuvieron una duración de la respuesta superior a la de los no consolidados<sup>19</sup>. No queda claro cuál ha de ser el papel de la radioinmunoterapia en los pacientes que han recibido inmunoterapia en primera línea.

### Tratamiento de intensificación

Con el trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos se consigue una elevada tasa de respuestas, aunque la mayoría de los pacientes acaba por recaer. Existen tres estudios en pacientes jóvenes de alto riesgo que fueron aleatorizados a recibir o no tratamiento de intensificación con un trasplante autólogo. Los resultados fueron contradictorios. Por otro lado, los enfermos no habían recibido rituximab en ningún momento, de manera que los resultados no parecen valorables en la época del rituximab. Recientemente, se ha iniciado un nuevo estudio (ensayo Ri-CHOP) en el que tras un tratamiento de inducción con R-CHOP los pacientes en respuesta son aleatorizados a ser intensificados o no mediante un trasplante autólogo, además de hacer tratamiento de mantenimiento con rituximab en ambas ramas.

### Estrategias terapéuticas en primera línea

Tras la enumeración de tantas posibilidades terapéuticas que, a la postre, no curan al paciente con LF en es-

tadio avanzado, se evidencia la dificultad para decidir cuál es la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso. En general, en los pacientes mayores sin factores de mal pronóstico se prefiere una actitud conservadora: abstención terapéutica hasta que progrese la enfermedad y, en ese momento, algún tipo de inmunoterapia no agresiva. La monoterapia con rituximab puede ser una excelente opción terapéutica en estos enfermos. En pacientes jóvenes, en especial si tienen factores pronósticos adversos, está justificado administrar tratamiento más intensivo. La asociación de rituximab y poli-quimioterapia es la mejor opción terapéutica, ya que se ha demostrado que la adición de rituximab a las quimioterapias más habituales (p. ej., COP o CHOP) aumenta la tasa de respuestas, su duración y la supervivencia de los pacientes. Por el contrario, no está claro cuál de estas quimioterapias es mejor en estos casos. Aunque su utilidad es objeto de controversia, el mantenimiento con IFN podría ser útil en pacientes jóvenes y con alta masa tumoral en el momento del diagnóstico. El papel del rituximab como mantenimiento en primera línea se está evaluando actualmente en ensayos clínicos. Por último, el papel del TPH no está definido y debe reservarse asimismo para ensayos clínicos controlados.

### Bibliografía

1. Hiddemann W, Buske C, Dreyling M, et al. Current management of follicular lymphomas. *Br J Haematol* 2006; 136: 191-202.
2. Tan D, Horning SJ. Follicular lymphoma: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22: 863-82.
3. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:516-22.
4. Colombat P, Salles G, Brousse N, 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: 101-6.
5. Colombat P, Brousse N, Morschhauser F, et al. Single treatment with rituximab monotherapy for low-tumor burden follicular lymphoma (FL): survival analyses with extended follow-up of 7 years. *Blood* 2006; 108: 147a.
6. Montoto S, Moreno C, Domingo-Domenech E, et al. High clinical and molecular response rates with fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in previously untreated patients with advanced stage follicular lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 207-14.
7. McLaughlin P, Grillo-Lopez A, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16:2825-33
8. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-23.
9. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage

- follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2005; 106: 3725-32.
10. Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Results of a prospective randomized open label phase-III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;15:1986-92.
  11. Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112: 4824-31.
  12. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2215-23.
  13. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-23.
  14. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4261-7.
  15. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 248-55.
  16. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, 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: 4003-8.
  17. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, 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: 3295-301.
  18. Hochster H, Weller E, Gascoyne R, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1607-14.
  19. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156-64.

## TRATAMIENTO DE RESCATE EN EL LINFOMA FOLICULAR

M.<sup>ª</sup>J. TEROL CASTERÁ,  
A.I. TERUEL CASASÚS

*Servicio de Hematología y Oncología Médica.  
Hospital Clínico Universitario. Valencia*

El tratamiento del linfoma folicular (LF) es especialmente complejo por diversas razones: su larga his-

toria natural, la ausencia de factores predictivos eficaces que nos permitan adaptar adecuadamente la terapéutica y la amplia variedad de opciones terapéuticas existentes. Aunque diversos estudios han puesto de manifiesto que estos pacientes presentan una mayor expectativa de vida respecto a décadas anteriores<sup>1</sup>, ninguna opción terapéutica ha conseguido modificar la historia natural de la enfermedad, que sigue siendo incurable, con su tendencia a la recaída continua y con una probabilidad acumulativa de transformación a largo plazo. Debido a la variabilidad de los tratamientos empleados en primera línea, las características de los pacientes son también muy heterogéneas en la recaída. Así, la edad, el tipo de tratamiento inicial administrado, la duración de la primera respuesta, las características de la enfermedad en la recaída, la comorbilidad y la estrategia terapéutica futura (posibilidad de trasplante) deben tenerse en cuenta en el tratamiento individualizado de estos pacientes.

Finalmente, aunque existe una dilatada experiencia en la utilización de diversos fármacos en situación de recaída, dicho cuerpo de evidencia se establece a partir de series de pacientes tratados con esquemas convencionales. En la actualidad la mayoría de estos pacientes, especialmente en los últimos 8-10 años, reciben tratamiento quimioinmunoterápico con rituximab en primera línea<sup>2</sup>. Por ello se hace necesario un mayor conocimiento, tanto de las características clínicas del linfoma folicular refractario o en recaída a rituximab como de la eficacia de nuevos fármacos tras dichos esquemas. A continuación pasaremos a revisar las principales estrategias empleadas en estos pacientes, con especial hincapié en los nuevos fármacos empleados en la era postrituximab.

---

### Watch and wait

La opción de esperar y ver en los pacientes en recaída puede ser una opción perfectamente válida en la recaída, ya que algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante largos periodos de tiempo en el momento de la recaída. Por ello, el tratamiento debe plantearse en el momento en que la enfermedad produce sintomatología.

---

### Quimioterapia convencional

Numerosos esquemas de quimioterapia han sido empleados en estos pacientes, dependiendo del tipo de quimioterapia recibida en la primera línea. Así, los análogos de las purinas, y en especial la fludarabina tanto en monoterapia como en combina-

ción, representa una de las opciones terapéuticas más eficaces en los pacientes previamente tratados con alquilantes. La tasa de respuestas globales (RG) oscila entre un 70 y un 100%, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 50-60%<sup>3</sup>. No obstante, la fludarabina es un agente muy inmunosupresor, por lo cual se hace necesaria la profilaxis infecciosa frente a infecciones oportunistas. Por otro lado, su toxicidad sobre las células madre hematopoyéticas dificulta la movilización de progenitores y, por tanto, la eventual realización de un trasplante, dato a tener en cuenta en la estrategia de tratamiento.

## Anticuerpos monoclonales

Desde la introducción del rituximab a finales de los años noventa, diversos anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de superficie de la célula B han sido introducidos en el tratamiento del folicular en recaída.

### Rituximab

El estudio pivotal que permitió la aprobación de rituximab por la FDA en 1998 demostró en 166 pacientes con linfoma indolente que el rituximab en monoterapia a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana permitía obtener un 60% de RG en el grupo de linfomas foliculares con un 6% de remisiones completas (RC), con una mediana de duración de la respuesta de un año<sup>4</sup>. La adición de rituximab a la quimioterapia aumenta la tasa de respuestas y la SLE respecto a la quimioterapia convencional o la inmunoterapia sola, en pacientes con LF en recaída. Así, el Grupo Alemán de linfomas de bajo grado realizó un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, en un grupo de 147 pacientes con linfoma indolente (LF y manto) en el cual se comparaba la administración de rituximab en combinación con FCM frente a dicha quimioterapia sola. La tasa de RG y RC fue significativamente superior en el grupo de R-FCM frente a FCM (94% y 40% frente a 70% y 23%, respectivamente)<sup>5</sup>. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 3 años no se alcanzó en el grupo R-FCM frente a 21 meses para los tratados con FCM. Asimismo, se apreció una tendencia a una mayor supervivencia en los pacientes tratados con R-FCM frente a FCM (a 2 años, 90% frente a 70%; p = 0,09). Obviamente la mayoría de los pacientes introducidos en estos ensayos no habían recibido rituximab previo, por lo cual esta eficacia no puede ser extrapolada a los pacientes que ya han recibido dicho monoclonal en primera línea.

## Radioinmunoterapia

Dada la elevada sensibilidad del linfoma a la radiación, otra de las aproximaciones desarrolladas ha sido la asociación de un anticuerpo anti-CD20 con un isótopo radiactivo, con la intención de dirigir selectivamente la radiación a la célula tumoral. Existen dos radiofármacos disponibles: el Y-90-ibritumomab y el I<sup>131</sup> tositumomab.

### Y<sup>90</sup> ibritumomab

Primer radiofármaco aprobado por la FDA. El primer ensayo en fase III que permitió el registro del fármaco analizó una serie de 143 pacientes con linfoma indolente refractarios y vírgenes de rituximab. 73 pacientes recibieron Y<sup>90</sup> ibritumomab y 70 pacientes recibieron rituximab. La tasa de RG fue significativamente superior en los pacientes que recibieron el radiofármaco frente a los que recibieron rituximab (80% frente a 56%; p = 0,002), con una mayor tasa de RC (30% vs. 16%; p = 0,04)<sup>6</sup>. La mediana de duración de la respuesta fue de 14,1 meses y 12 meses, respectivamente, con una mediana de 23 meses en los pacientes que respondieron. Dicho radiofármaco también ha sido ensayado en pacientes refractarios a rituximab en un ensayo de fase II en 54 pacientes con linfoma folicular refractario a rituximab<sup>7</sup>. Todos los pacientes estaban previamente muy tratados, y un 75% tenía masas de más de 5 cm de diámetro. La tasa de RG fue del 74%, con un 15% de RC y un 59% de parciales. La mediana de duración de la respuesta fue de 6,8 meses para la globalidad de la serie y de 8 meses para los respondedores.

### I<sup>131</sup> tositumomab

Este radiofármaco también ha sido probado en 40 pacientes refractarios a rituximab, con una tasa de RG del 65% y un 38% de RC<sup>8</sup>. Este tratamiento no está disponible en Europa.

## Anticuerpos anti-CD22

El antígeno CD22 interviene en la adhesión celular de la célula B y en la activación de la misma, y se encuentra presente en el 60-80% de los linfomas no hodgkinianos. Es un receptor que se internaliza en la célula tras la unión a su ligando, lo cual le convierte en una diana atractiva para combinar con inmunotoxinas o radiofármacos.

### **Epratuzumab**

Anticuerpo monoclonal frente a CD22 que se internaliza tras su unión. En el ensayo de fase I/II en linfomas indolentes con un 45% de pacientes refractarios a rituximab, obtuvo una tasa de RG en el 18% de los pacientes, con un 6% de RC. Los pacientes con linfoma folicular de dicho ensayo presentaron un 43% de RG a dosis del 360 mg/m<sup>2</sup><sup>9</sup>. En un segundo estudio europeo en el que se incluyeron 34 pacientes con linfoma folicular, se administró epratuzumab (360 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) durante 4 semanas. La tasa de RG fue del 64%, con un 24% de RC<sup>10</sup>.

### **CMC-544**

Es un inmunoconjugado de anti-CD22 asociado a calicheamicina, un antibiótico con actividad antitumoral capaz de inducir lesión en el DNA que conduce a la apoptosis y muerte celular. Un estudio de fase I/II muestra actividad importante del monoclonal en el subgrupo de linfomas foliculares.

### **Y<sup>90</sup>-hLL2**

Asociación de un anticuerpo anti-CD22 a Y<sup>90</sup> empleado en 16 pacientes con linfoma indolente, con un 75% de RG y un 24% de RC<sup>11</sup>. La principal toxicidad fue la hematológica, pero no se requirió transfusión de productos sanguíneos ni factor de crecimiento.

### **Ofatumomab**

Es un anticuerpo monoclonal contra un epítipo del CD20 distinto del que reconoce el rituximab, con mayor afinidad por el mismo, y que posee una mayor capacidad de fijación del complemento. En un ensayo de fase I/II presentado por Hagenbeek, 40 pacientes refractarios a rituximab recibieron dosis ascendentes de ofatumomab de 300 a 1.000 mg/semana durante 4 semanas. La tasa de RG fue del 67%, con un 56% de respuesta en los previamente tratados con rituximab, sin evidencia de toxicidad limitante de dosis<sup>12</sup>. Nuevos ensayos en fase III están en desarrollo en este tipo de linfoma.

### **Galiximab**

Anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra el antígeno CD80 de la superficie linfocitaria. Tras la unión al mismo, induce apoptosis, inhibe la proliferación

y activa la citotoxicidad dependiente de anticuerpo. En el estudio de fase I/II comunicado por Czuczman *et al.*, el galiximab fue administrado en dosis crecientes de 125 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup> en una serie de 37 pacientes con linfoma folicular refractario o en recaída sin evidencia de toxicidad limitante de dosis<sup>13</sup>. La tolerancia del mismo fue muy buena, con la mayoría de toxicidades de grado 1,2. La tasa de RG fue del 11%, con un 5% de RC. En un estudio de fase II reciente, galiximab fue administrado en asociación a rituximab a una serie de 73 pacientes<sup>14</sup>. La tasa de RG fue del 64%, con un 31% de RC/RCi y un 33% de RP. La mediana de SLP fue de 12,2 meses.

## **Nuevos agentes**

### **Bendamustina**

Inicialmente desarrollada en la Alemania oriental, bendamustina es un agente con similitud a los alquilantes y a los análogos de purina que presenta una marcada actividad en diversos subtipos de linfomas. La bendamustina en monoterapia es un agente eficaz en el tratamiento de los linfomas foliculares refractarios a rituximab. Así, Friedberg *et al.*<sup>15</sup>, en un ensayo en fase II realizado en 76 pacientes con linfoma indolente refractario o en recaída (45 foliculares), administró bendamustina a 120 mg/m<sup>2</sup>/días 1,2 cada 21 días. La tasa de RG en la serie global fue del 77%, con un 34% de RC/RCi y un 43% de RP. En el subgrupo de 45 pacientes con linfoma folicular, la tasa de RG se elevó a un 82%, con una tasa de RC del 38%. La mediana de duración de la respuesta fue de 6,7 meses para la serie global (9 para los foliculares). La principal toxicidad fue la neutropenia (54%) y la trombopenia (25%). En el ensayo de fase II de Robinson *et al.*<sup>16</sup>, 67 pacientes con linfoma indolente refractarios a rituximab fueron tratados con bendamustina a 90 mg/m<sup>2</sup>/días 2,3 en asociación a rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/día 1) cada 28 días hasta un total de 6 ciclos. La tasa de RG fue del 92% con una tasa de RC del 41%, RCi 14% y RP 38%. La mediana de duración de la respuesta fue de 21 meses, y la mediana de tiempo a la progresión, de 23 meses. En la Tabla 1 se resumen las principales experiencias de bendamustina en linfoma indolente en recaída.

### **Lenalidomida**

La lenalidomida es un análogo de la talidomida de marcada actividad en mieloma y con un mecanismo de acción inmunomoduladora de marcado interés en los síndromes linfoproliferativos indolentes. Un ensayo de fase II realizado en linfoma indolente ha de-

Tabla 1. Eficacia de la bendamustina en el linfoma indolente en recaída

Estudio	N	Régimen	RG (%)	RC (%)	SLP (meses)	SG (meses)
Heide	58	120 mg/m <sup>2</sup> d 1,2 cada 21 días	73	11	16 (3-55)	36 (3-67)
Friedberg <sup>15</sup>	76	120 mg/m <sup>2</sup> d 1,2 cada 21 días	77	34	9 (8-12)	–
Kahl <sup>19</sup>	100	120 mg/m <sup>2</sup> d 1,2 cada 21 días	84	32	9 (8-12)	–
Rummel	63	90 mg/m <sup>2</sup> d 1,2 + rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> d 1 cada 28 días	90	60	24 (5-44)	SG-4. <sup>a</sup> 56%
Robinson <sup>16</sup>	66	90 mg/m <sup>2</sup> d 1,2 + rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> d 1 cada 28 días	92	55	NA	–
Weide	57	90 mg/m <sup>2</sup> d 1,2 + cada 28 días + Mtn 10 mg/m <sup>2</sup> d 1 + rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> d 1 cada 28 días	89	35	19	33

mostrado actividad en los linfomas foliculares, con un 25% de RG en un conjunto de 12 pacientes<sup>14</sup>.

### Bortezomib

Los inhibidores del proteosoma constituyen un grupo de fármacos de marcada eficacia en el mieloma linfoma del manto. Estudios *in vitro* muestran sensibilidad de las líneas celulares a la acción de los mismos. En un ensayo de fase II la administración semanal o bisemanal de bortezomib en combinación con rituximab permitió obtener un 57% de RG, con la toxicidad neurológica como principal efecto adverso<sup>17</sup>. En la actualidad su uso se está explorando en un estudio en fase III de bortezomib/rituximab frente a rituximab como agente único.

### Intensificación y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Aunque el trasplante autólogo es capaz de obtener un intervalo libre de progresión superior al de las terapias convencionales, la ausencia de una ventaja clara en términos de supervivencia y la probabilidad continua de recaída han restado interés a su aplicación sistemática en el linfoma folicular en recaída. No obstante, la experiencia de Rohatiner *et al.*, con una mediana de seguimiento de 12 años, muestra que un 48% de los pacientes permanecen libres de enfermedad y que, por lo tanto, este procedimiento puede ser potencialmente curativo al menos en un subgrupo de pacientes<sup>18</sup>. Por otro lado, experiencias recientes muestran que el trasplante alogénico tanto con acondicionamiento mieloablativo como de intensidad re-

ducida parece asociarse a una eventual curación del mismo a largo plazo.

### Conclusiones

La amplia variedad de opciones terapéuticas en el LF en recaída junto a la marcada heterogeneidad clínica de los pacientes obligan a una aproximación individualizada de la estrategia terapéutica a aplicar en cada caso. Así, ante un paciente con LF en recaída, se deberá considerar la edad del paciente, la comorbilidad, el tipo de tratamiento aplicado en primera línea, la duración de la respuesta a la primera línea y las características de la enfermedad en la recaída. Entre los agentes con actividad demostrada en pacientes refractarios a rituximab se encuentran: la bendamustina, en especial en asociación a rituximab, la radioinmunoterapia, los nuevos anticuerpos monoclonales y las técnicas de intensificación y trasplante de progenitores hematopoyéticos. En ausencia de una estrategia curativa demostrada, se apuntará una aproximación global del paciente en base a lo previamente expuesto.

### Bibliografía

- Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2005;23:5019-5026.
- Seyfarth B, Josting A, Dreyling M, Schmitz N. Relapse in common lymphoma subtypes: salvage treatment options for follicular lymphoma, diffuse large cell lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol.* 2006;133:3-18.
- Klasa RJ, Meyer RM, Shustik C, et al. Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low-

- grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol.* 2002;20:4649-4654.
4. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16:2825-2833.
  5. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004;104:3064-3071.
  6. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2453-2463.
  7. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:3262-3269.
  8. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, 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;19:3918-3928.
  9. Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, et al. Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:3051-3059.
  10. Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, et al. Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3880-3886.
  11. Linden O, Hindorf C, Cavallin-Stahl E, et al. Dose-fractionated radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma using DOTA-conjugated, 90Y-radiolabeled, humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5215-5222.
  12. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, 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;111:5486-5495.
  13. Czuczman MS, Thall A, Witzig TE, et al. Phase I/II study of galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:4390-4398.
  14. Friedberg JW. Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma: the old and the new. *Semin Hematol.* 2008;45:S2-6.
  15. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, 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;26:204-210.
  16. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, 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;26:4473-4479.
  17. De Vos S DS, McLaughlin P, Daleh MN, Belt R, Flowers C, et al. Phase 2 study of bortezomib weekly or twice weekly plus rituximab in patients with follicular (FL) or marginal zone (MZL) lymphoma: final results. *Blood.* 2006;108:457s.
  18. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2007;25:2554-2559.
  19. Kahl B, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is safe and effective in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 2007;110:406a.

## TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS EN EL LINFOMA FOLICULAR

S. MONTOTO

*Senior Lecturer/ Honorary Consultant.*

*Centre for Medical Oncology.*

*Institute of Cancer and the CR-UK Clinical Centre.*

*Barts and The London Queen Mary's School of Medicine and Dentistry. London, UK*

### Introducción

La historia natural y el curso clínico del linfoma folicular (LF) son característicos de los llamados "linfomas indolentes", con un patrón típico de respuestas repetidas al tratamiento seguidas de recaídas sucesivas<sup>1</sup> y una supervivencia global relativamente prolongada. Es por ello por lo que el trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) se considera, en ocasiones, una opción demasiado agresiva para una enfermedad "indolente". Sin embargo, cabe recordar que, pese a que recientemente se ha descrito una mejoría en el pronóstico del LF<sup>2</sup>, éste se sigue considerando una enfermedad incurable, y la mayoría de los pacientes fallece por causas relacionadas con el linfoma. Ello apoyaría el uso de un tratamiento "agresivo" como el TPH en determinadas circunstancias. La dificultad, sin embargo, estriba en definir el lugar adecuado del TPH, tanto autólogo como alogénico, en el algoritmo terapéutico del manejo del LF. La aparición de los anticuerpos monoclonales y de la radioinmunoterapia ha contribuido a complicar más, si cabe, el panorama.

### Trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos

Desde los estudios pioneros en el *dana farber cancer institute* a finales de los años 80 con ciclofosfamida a altas dosis e irradiación corporal total (ICT) como consolidación del tratamiento de rescate en pacientes con linfoma en recaída, varios estudios<sup>3-5</sup> han mostrado la superioridad de dicho procedimiento sobre la quimioterapia convencional en cuanto a las posibilidades de obtener una respuesta prolongada en pacientes con LF. Sin embargo, el trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos (TAPH) presenta dos problemas fundamentales por los que frecuentemente se considera un procedimiento con escasas posibilidades de curación y excesivamente tóxico para una enfermedad con una supervivencia prolongada. El primero es el riesgo de recaída debido a la reinfusión de células

Tabla 1. Estudios aleatorizados comparando TAPH con quimioterapia convencional en primera línea

	SLP/SLE			SG		
	Quimioterapia	TPH	p	Quimioterapia	TPH	p
Lenz <i>et al.</i> , 2004*	36%	62%	< 0,0001	NE	NE	—
Deconinck <i>et al.</i> , 2005*	48%	60%	0,05	84%	78%	NS
Sebban <i>et al.</i> , 2006#	28%	38%	NS	71%	76%	NS

NE: no evaluable; NS: no significativo; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de evento; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos; \* a los 5 años; # a los 7 años.

linfomas con los progenitores hemopoyéticos. El segundo, la morbimortalidad asociada, tanto inicial como tardía. En cuanto al riesgo de recaída, dos estudios recientes<sup>6,7</sup> con un seguimiento muy prolongado sugieren la existencia de una meseta en las curvas de supervivencia libre de progresión (SLP), implicando, cuando menos, la posibilidad de alcanzar una SLP muy prolongada (¿curación?) en un porcentaje de pacientes con LF. Por lo que hace referencia a su morbimortalidad, si bien la toxicidad precoz es, en la actualidad, probablemente despreciable, la toxicidad tardía, especialmente por lo que hace referencia al riesgo de desarrollar síndromes mielodisplásicos/leucemias agudas mieloblásticas (SMD/LAM) secundarias<sup>8</sup> sigue siendo objeto de preocupación. En este sentido, se ha descrito un riesgo de SMD/LAM significativamente superior en pacientes que habían recibido ICT como parte del acondicionamiento en comparación con los tratados únicamente con quimioterapia<sup>6</sup>, lo que sugiere que dicho riesgo se podría obviar evitando el uso de ICT. En definitiva, mientras que el TAPH se considera, en general, una opción válida a tener en cuenta, el momento más oportuno de llevarlo a cabo sigue siendo el principal objeto de controversia. La reciente aparición en escena del mantenimiento/consolidación con rituximab<sup>9</sup> o radioinmunoterapia<sup>10</sup> ha añadido más interrogantes en cuanto al papel del TAPH en el tratamiento del LF, sin que por el momento se disponga de datos objetivos que comparen las dos estrategias en un estudio aleatorizado.

Pese a la historia natural de características “indolentes” del LF, varios estudios aleatorizados han comparado el TAPH en primera línea con quimioterapia convencional (Tabla 1)<sup>11-13</sup>. Así, los estudios de los grupos German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) y Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS) mostraron una superioridad del TAPH sobre la quimioterapia convencional en cuanto a la SLP, sin que se observaran diferencias en la supervivencia global (SG), mientras que el estudio francés del Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte (GELA) no mostró diferen-

cias en la SLP o en la SG. Cabe destacar que en estos tres estudios el tratamiento de acondicionamiento incluyó ICT, y que en los estudios del GOELAMS y del GLSG<sup>14</sup> se observó una mayor incidencia de segundas neoplasias en los pacientes tratados con TAPH. Un estudio reciente ha comparado CHOP-rituximab con un programa de quimioterapia intensiva incluyendo rituximab y rescate con progenitores hemopoyéticos autólogos, demostrando una mejoría significativa de la SLP en los pacientes que recibieron el tratamiento intensivo, sin diferencias en la SG, que los autores atribuyeron al hecho de que gran parte de los pacientes que recaen tras CHOP-rituximab son rescatados con TAPH<sup>15</sup>. De los estudios mencionados se concluye que el TAPH en primera línea no aporta una mejoría significativa en el pronóstico de los pacientes con LF, por lo que, en general, esta estrategia se relega a estudios experimentales.

Así, el principal papel del TAPH radica en la consolidación de la respuesta tras el tratamiento de rescate en pacientes con LF en recaída. El acortamiento de la SG en pacientes que reciben el TAPH más allá de la primera recaída<sup>7</sup> apoya el uso de esta modalidad terapéutica en fases relativamente iniciales de la enfermedad. Sin embargo, cabe mencionar que dichas conclusiones provienen de estudios en los que se utilizaba ICT, por lo que la disminución de la SG en pacientes tratados en segunda y siguientes recaídas podría estar relacionada con un mayor riesgo de SMD/LAM en pacientes que han recibido más líneas de tratamiento. Por otra parte, la posibilidad de prolongar la SLP con mantenimiento con rituximab hace del TAPH en primera recaída una opción, para muchos, menos atractiva. Aún así, es posible que existan pacientes en los que el TAPH en primera recaída supondría una ventaja por su elevado riesgo de progresión. En este sentido, una duración corta de la primera respuesta<sup>16</sup> o un FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) de alto riesgo en la recaída<sup>17</sup> son factores de mal pronóstico que permiten la selección de pacientes de alto riesgo candidatos a recibir un tratamiento intensivo en primera recaída.

## Trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos

Los mismos argumentos en contra del TAPH son aplicables al alotrasplante con mucho más motivo: la alta morbilidad del trasplante alogénico convencional hacen de esta modalidad terapéutica una opción poco atrayente en una enfermedad con una SG relativamente prolongada, incluso reconociendo que probablemente se trate de la única opción potencialmente curativa. Así, el trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos en pacientes con LF resulta en un bajo riesgo de recaída a costa de una mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) de alrededor del 40-50%<sup>18</sup>. La comparación del TAPH con el trasplante alogénico convencional demuestra que la disminución del riesgo de recaída en este último se ve contrarrestada por una mortalidad considerable, de manera que no se observan diferencias en la SG o en la SLP<sup>19</sup>.

El advenimiento de los “mini-alotrasplantes” o alotrasplantes con acondicionamientos de intensidad reducida ha contribuido a transformar el manejo de los pacientes con LF, extendiendo el uso del alotrasplante a pacientes mayores o que han recibido múltiples líneas de tratamiento. La posibilidad de reducir la toxicidad con un acondicionamiento no mieloablativo e inducir una enfermedad del injerto contra el linfoma es una opción, cuando menos, teóricamente, altamente atractiva en una enfermedad como el LF de curso “indolente”, que no precisa un acondicionamiento intensivo para mantenerla bajo control hasta que el efecto injerto contra el linfoma se produce. Así, la obtención de respuestas tras la infusión de linfocitos del donante o tras la reducción de la inmunosupresión confirma la existencia de dicho efecto, en mayor medida de lo que se observa en otros linfomas “agresivos”<sup>20-22</sup>. El problema radica, una vez más, en la morbilidad del procedimiento, puesto que, aun con un acondicionamiento menos intensivo, la MRT oscila entre el 11% y el 40% en diferentes series<sup>20-22</sup>, con una incidencia acumulada de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica extensa del 36-47%<sup>21, 22</sup>. Así pues, el reto consiste en desligar el efecto injerto contra el linfoma del efecto injerto contra el huésped. En este contexto, de nuevo, el punto crítico, una vez se ha de-

cidido considerar esta opción de tratamiento, es la decisión del momento más oportuno para llevar a cabo este procedimiento: su alta toxicidad hace que, en general, se reserve para pacientes que se hallan en fases avanzadas de la enfermedad, cuando el pronóstico asociado al linfoma es pobre. Ello hace que frecuentemente se lleve a cabo en pacientes que han recaído tras un TAPH. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en algunas series, la mortalidad del mini-alotrasplante es significativamente superior en pacientes que han recibido un TAPH previo<sup>21</sup>. Asimismo, los trasplantes de donantes no-HLA idénticos o no emparentados se acompañan de una mayor toxicidad<sup>21</sup>. Todo ello debe tenerse en cuenta, obviamente, junto a otros factores de consideración obligada, tales como la edad, la comorbilidad y preferencias del paciente, a la hora de decidir si el mini-alotrasplante es una opción adecuada en un paciente determinado y cuál es el momento más oportuno para realizarlo. La comparación del pronóstico de los pacientes tratados con un TAPH frente a aquellos que han recibido un mini-alotrasplante se ve dificultada por el hecho de que, como se ha comentado, este último se efectúa con frecuencia como rescate en pacientes que han recaído tras un TAPH. Así, la cuestión de un posible beneficio del mini-alotrasplante frente al TAPH en cuanto a las posibilidades de curación sigue abierta. Por desgracia, las posibilidades de un estudio aleatorizado que compare las dos estrategias en una situación equivalente son limitadas.

## Conclusiones

El papel del TPH en el manejo terapéutico del LF se ha visto revolucionado recientemente por el advenimiento de dos opciones terapéuticas de signo opuesto: el mantenimiento con rituximab (o radioinmunoterapia) y el uso de acondicionamientos de intensidad reducida en los trasplantes alogénicos. Tradicionalmente, el papel del TPH en la estrategia terapéutica del LF se veía limitado al uso de terapia a altas dosis con rescate autólogo de progenitores hemopoyéticos como consolidación del tratamiento de rescate en pacientes en recaída y, prácticamente, el único objeto de controversia se reducía al momento más adecuado para llevar

Tabla 2. Indicaciones del TPH en diferentes episodios de la enfermedad

	Primera línea	Primera recaída	Siguiente/s recaída/s
Auto-TPH	No (excepto en estudios experimentales)	Sí · ¿Siempre? · ¿Si DR corta, mal Px?	Sí · ¿Mejor alo?
Alo-TPH (mini)	No (¡ni en estudios experimentales!)	En principio, no (¿excepto en pacientes muy jóvenes?)	Sí

DR: duración de la respuesta; Px: pronóstico; TPH: trasplante de progenitores hemopoyéticos.

a cabo dicho procedimiento. En la actualidad, por el contrario, la posibilidad del tratamiento de mantenimiento con rituximab hace del TAPH una opción menos atractiva, al menos en fases relativamente iniciales de la enfermedad. Por otra parte, los acondicionamientos de intensidad reducida han ampliado el espectro de pacientes en los que se puede llevar a cabo un TPH alogénico. Ello ha dado lugar a la existencia de dos estrategias (TAPH y mini-alotrasplante) con unas indicaciones que se complementan (p. ej., mini-alotrasplante como tratamiento de la recaída post-TAPH) pero que, al mismo tiempo, se solapan en ocasiones, sin que se disponga de estudios objetivos que permitan seleccionar la población que se puede beneficiar más de una u otra estrategia.

En definitiva, las cuestiones críticas en el momento actual son, en primer lugar, cuál es el papel del TAPH en la era rituximab o, en otras palabras, si el TAPH ofrece alguna ventaja sobre el rituximab de mantenimiento y, en segundo lugar, si existe algún grupo de pacientes con LF en los que se deba optar por un mini-alotrasplante frente a un TAPH. Por desgracia, por el momento no hay perspectivas de que obtengamos las respuestas a dichas preguntas en un futuro próximo, de manera que, a día de hoy, únicamente se pueden esbozar unas recomendaciones generales en cuanto a las indicaciones de cada estrategia (Tabla 2) y enfocar nuestros esfuerzos a diseñar los estudios adecuados que nos permitan responder las preguntas arriba mencionadas.

## Bibliografía

- Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):140-7.
- Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5019-26.
- Rohatiner AZ, Johnson PW, Price CG, Arnott SJ, Amess JA, Norton AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994 Jun;12(6):1177-84.
- Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Belanger C, Haioun C, Thieblemont C, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol.* 2000 Dec;11(12):1585-90.
- Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3918-27.
- Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ, Taghipour G, Suredda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia.* 2007 Nov;21(11):2324-31.
- Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 20;25(18):2554-9.
- Micallef IN, Lillington DM, Apostolidis J, Amess JA, Neat M, Matthews J, et al. Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol.* 2000 Mar;18(5):947-55.
- 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 Nov 15;108(10):3295-301.
- 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 Nov 10;26(32):5156-64.
- 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 Nov 1;104(9):2667-74.
- Deconinck 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 May 15;105(10):3817-23.
- Sebban 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 Oct 15;108(8):2540-4.
- Lenz 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 randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 15;22(24):4926-33.
- Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/III 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 Apr 15;111(8):4004-13.
- Montoto S, Lopez-Guillermo A, Ferrer A, Camos M, Alvarez-Larran A, Bosch F, et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol.* 2002 Apr;13(4):523-30.
- Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altes A, Perea G, Ferrer A, Camos M, et al. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol.* 2004 Oct;15(10):1484-9.

18. van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, Murphy SC, Armitage JO, Bishop MR, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood*. 1998 Sep 1;92(5):1832-6.
19. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3521-9.
20. Morris E, Thomson K, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Cook G, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2004 Dec 15;104(13):3865-71.
21. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):211-7.
22. 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 fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5530-6.