

Consenso colombiano sobre el tratamiento del linfoma folicular no Hodgkin

Colombian consensus document for the treatment of follicular non Hodgkin lymphoma

Myriam Rodríguez¹, Juana del Socorro García¹, Joaquín Rosales^{1,10}, Jorge Enrique Duque², Virginia Abello^{3,11}, Marco Grajales⁴, Mario Gómez⁵, Claudia Sossa⁶, Claudia Casas³, Juan Felipe Combariza⁴, Guillermo Quintero¹, Andrés Felipe Cardona⁷, Martha Daza⁸, Leonardo Enciso⁴, Álvaro Camacho⁹, y demás miembros del Consenso Colombiano de Hematología Oncológica

- 1 Grupo Hematología y Trasplante de Medula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogota, D.C., Colombia
- 2 Departamento Hematología y Oncología Clínica, Centro Medico Imbanaco, Cali, Colombia
- 3 Departamento Hematología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogota, D.C., Colombia
- 4 Departamento de Hematología Universidad Nacional de Colombia, Bogota, D.C., Colombia
- 5 Departamento de Hematología, Clínica del Country, Bogota, D.C., Colombia
- 6 Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas, Clínica Carlos Ardila Lulle, Bucaramanga, Colombia
- 7 Grupo Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogota, D.C., Colombia
- 8 Centro de Cáncer de la Clínica Asunción, Barranquilla, Colombia
- 9 Clínica Shaio, Bogotá, D.C., Colombia
- 10 Departamento de Hematología, Instituto Javeriano de Oncología, Bogotá, D.C., Colombia
- 11 Grupo de Hematología y Trasplante de Medula Ósea, Clínica Marly, Bogotá, D.C., Colombia

Miembros del Consenso Colombiano de Hematología Oncológica

Andrés Ávila (Centro Oncológico Astorga, Medellín, Colombia), Magali Acevedo de los Ríos (Hospital Central de la Policía, Bogotá, D.C., Colombia), Sergio Cancelado (Clínica Fundadores, Bogotá, D.C., Colombia); Carlos Castro (Instituto Javeriano de Oncología, Bogotá, D.C., Colombia), Fulvia Durango (Tunja, Colombia), Rocio Fontalvo (Hospital de Cartagena, Cartagena, Colombia), Fabio Galeano (Manizales, Colombia), Alejandro Garrido (Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia), Manuel González (Montería, Colombia), Raymundo Moron (Centro Oncológico de Valledupar, Valledupar, Colombia), Benjamín Ospino (Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia), Javier Pacheco (Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia), Enrique Pedraza (Clínica Marly, Bogotá, D.C., Colombia), Carlos Alberto Ramírez (Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia), José Ramon Roca (CEMED, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia), Carmen Rosales (Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Clínica Marly, Bogotá D.C., Colombia), Manuel Rosales (Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia), Domingo Saavedra (Clínica Saludcoop, Medellín, Colombia), Luis Guillermo Saldarriaga (Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia), María Helena Solano (Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia), Rafael Tejada (Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia), José Luis Timana (Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia), José Domingo Torres (Hospital San Vicente de Paul, Medellín, Colombia), Marcela Urrego (Fundación Valle de Lilly, Cali, Colombia), Roberto Vargas (Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia), Alirio Zuluaga (Fundación Cardio-infantil, Bogotá D.C., Colombia), Carlos Alberto Saavedra (Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia), Fabian Neira (Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia), Diego Lopera (Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia), Monica Duarte (Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia)

Correspondencia:

Myriam Rodríguez, Grupo de Hematología y Trasplante de Medula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia
Calle 1ª No. 9-85, piso 3, edificio de consulta - Teléfono: 571-3340922, 571-3341111 (650)
Correos electrónicos: mrodriguez@ncancer.gov.co - consensoshem@yahoo.com

Recibido: 9/11/05; aceptado: 12/11/05

Revisores internacionales

Arturo Martí (Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela), Fernando Cabanillas (The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, E.U.), José Tomás Posada (Centro Oncológico M.D. Anderson Internacional España, Madrid, España)

Resumen

Introducción: El Consenso Colombiano de Hematología Oncológica (CCHO) es un proyecto apoyado por el Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E y por la Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología Clínica. Su propósito es mejorar los resultados de las intervenciones realizadas en los pacientes con cáncer, ayudando a los profesionales en salud a suministrar la mejor evidencia disponible; a fin de optimizar las decisiones clínicas y promover el uso racional de los recursos.

La actividad del CCHO permite desarrollar pautas para la práctica siguiendo la metodología del grupo nominal, y los informes resultantes representan la síntesis de las recomendaciones extraídas de la información recolectada por medio de búsquedas sistemáticas de la literatura médica. La aprobación de las recomendaciones por parte de los miembros del CCHO no significa necesariamente que deba ser adoptada como política; depende del lector.

Métodos: Se revisaron las bases Medline (1966-2005), Cochrane Library (Issue 2, 2005), Embase (1974-2005), Biosis (1992-2005), Lilacs (1989-2005) y otras bases de datos relevantes. Los artículos publicados fueron seleccionados y revisados por el comité central del CCHO.

Esta guía ha sido revisada y aprobada por todos los miembros del Consenso, que incluyó hematólogos, oncólogos, epidemiólogos, hematopatólogos, un especialista en políticas de salud y un miembro de la comunidad. Tres hematólogos internacionales, de manera independiente, hicieron la revisión externa del documento de resumen. El documento final del consenso requirió un proceso formal de estandarización. Será obligatoria la revisión periódica y continua de la literatura científica y, cuando se considere apropiado, se integrará la nueva información relevante al consenso original.

Población: El ámbito del consenso son los pacientes adultos con diagnóstico de linfoma folicular no Hodgkin (LFNH).

Recomendaciones

- Puede utilizarse la escala denominada índice pronóstico internacional para linfomas foliculares (FLIPI), para la evaluación prospectiva del riesgo en los pacientes con LFNH; sin embargo, su utilización no permite modificar o ajustar las intervenciones terapéuticas según el riesgo (recomendación I, nivel de evidencia A).
- Se recomienda el uso de antraciclicos, en regímenes de quimioterapia combinada, para pacientes con linfomas foliculares citológico 3. Para los linfomas foliculares citológicos 1 y 2 también pueden ser utilizadas las antraciclinas asociadas con anticuerpos monoclonales (recomendación IIA, nivel de evidencia c).
- En los pacientes con diagnóstico de LFNH, grados citológicos 1 ó 2, que se encuentren asintomáticos, con estadio avanzado de la enfermedad, que no tengan factores pronósticos adversos y que se presenten con baja carga tumoral puede mantenerse una conducta expectante (recomendación IIB, nivel de evidencia C). Hasta la fecha, no hay ningún experimento clínico que haya comparado la conducta expectante con algún tipo de quimioterapia en pacientes jóvenes con estas características. Del grupo de pacientes con LFNH considerados candidatos para el manejo con conducta expectante que, a pesar de las explicaciones pertinentes sobre el estado de la enfermedad, el pronóstico y la condición funcional, soliciten recibir tratamiento, deben ser considerados para manejo con quimioterapia de primera línea (recomendación IIB, nivel de evidencia C).
- Los pacientes menores de 60 años con diagnóstico de LFNH, asintomáticos y sin factores pronósticos adversos, pueden ser considerados para ingresar a estudios experimentales con asignación aleatoria (recomendación IA, nivel de evidencia A).
- En los pacientes con LFNH en estadios tempranos, carentes de síntomas B, se puede indicar el uso de la radioterapia de campo comprometido, ya que ésta asegura tasas prolongadas de supervivencia libre de enfermedad y total (recomendación IIB, nivel de evidencia B).
- Se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes que no hayan recibido tratamiento previo, o en aquéllos en recaída y sintomáticos, en un estadio temprano o avanzado de la enfermedad pero con una expectativa de vida mayor de 3 meses. También se recomienda la utilización del anticuerpo monoclonal cuando exista compromiso visceral o cuando la enfermedad se presente con gran carga tumoral. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 debe

administrarse asociado con esquemas de poliquimioterapia convencional, con análogos de las purinas (fludarabina) o sin ellas (previa evaluación del riesgo-beneficio respecto de las complicaciones infecciosas), debido a la mejoría demostrada en las tasas de remisión completa y de supervivencia libre de progresión (recomendación I, nivel de evidencia A).

- Se puede recomendar el uso de fludarabina en pacientes sintomáticos que se presenten con gran carga tumoral en estadios tempranos y avanzados, y para el manejo en primera línea o como rescate después de recaída o progresión, en asociación con anticuerpos monoclonales anti-CD-20 (recomendación IIB, nivel de evidencia C).
- Se recomienda el uso de radioinmunoterapia en los pacientes en recaída después del uso de esquemas de tratamiento que contengan el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (recomendación IIA, nivel de evidencia B). Hace falta un mayor número de experimentos clínicos fase III con asignación aleatoria que evalúen la efectividad de la radioinmunoterapia como tratamiento de primera línea en LFNH. No se recomienda el uso de esta intervención como terapia inicial (recomendación IIA, nivel de evidencia B).
- No se recomienda el mantenimiento con interferón (recomendación IA, nivel de evidencia A). Se requiere un número mayor de experimentos clínicos fase III con asignación aleatoria para sustentar la recomendación del uso del Rituximab como terapia de mantenimiento (recomendación IIB, nivel de evidencia B).
- En sujetos con enfermedad sistémica y quimiosensibilidad comprobada, en recaída después de la utilización de esquemas de quimioterapia combinada con anticuerpos anti-CD20, o en aquéllos refractarios al uso de radioinmunoterapia, se recomienda el trasplante de médula ósea (TMO), utilizando el anticuerpo monoclonal anti-CD20 como purga in vivo (recomendación IIA, nivel de evidencia B). No hay evidencia suficiente que permita recomendar el uso de trasplante autólogo como primera línea (recomendación IIA, nivel de evidencia B).

Palabras clave: linfoma folicular, diagnóstico, terapia, quimioterapia, radioterapia, linfoma no Hodgkin, Colombia, Consenso Colombiano de Hematología Colombiana.

Abstract

Introduction: The Colombian Malignant Hematological Diseases Consensus Conference is a project supported by the Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E., and the Colombian Society of Hematology and Clinical Oncology. The purpose of the Consensus is to improve outcomes for cancer patients, to assist practitioners in applying the best available research evidence to clinical decisions, and to promote responsible use of health care resources.

The core activity of the Consensus is the development of practice guidelines using the nominal group methodology. The resulting reports are convenient and up-to-date sources of the best available evidence on clinical topics, developed through systematic reviews, evidence synthesis and input from a broad community of practitioners. They are intended to promote evidence-based practice. This report has been formally approved by the whole group of the Colombian Consensus Conference of Malignant Hematological Diseases whose membership includes hematologist, oncologists, hematopathologist, radiologist, other health providers and community representatives. Formal approval of a practice guideline by members of the Consensus does not necessarily mean that it has been adopted as a policy. The decision to adopt a practice guideline as a policy rests with each regional cancer network which is expected to consult with relevant stakeholders.

Methods: Medline (1966-2005), the Cochrane Library (Issue 2, 2005), Embase (1974-2005), Biosis (1992-2005), Lilacs (1989-2005) and other relevant databases were searched for evidence relevant to this report. Evidence was selected and reviewed by members of Central Committee of the Colombian Malignant Hematological Diseases Consensus Conference.

This document has been reviewed and approved by all members of the Consensus. External review of the original practice guideline report was done by three independent international hematologists. Its generation follows a formal standardized process to ensure the accuracy of each report. It consists of periodic review and evaluation of the scientific literature, and when appropriate, its inclusion to the original document information.

Target population. These recommendations apply to adult patients with follicular lymphoma.

Recommendations

- FLIPI prognosis score should be used in the initial evaluation of patients with follicular NHL; nevertheless, it does not allow to change or to adjust therapeutically interventions according to risk (recommendation I, level of evidence A).
- For patients with follicular NHL, cytological grade 3, there is some evidence from clinical trials suggesting that use of anthracyclines improves DFS and OS rates (recommendation IIA, level of evidence C). For patients with follicular lymphomas, cytological grade 1

and 2, anthracyclines should be used, as part of chemotherapy combined with monoclonal antibodies antiCD20 (recommendation IIB, level of evidence C).

- Cytological 1 and 2, follicular NHL patients, asymptomatic, in an advanced stage, without any adverse prognostic factors and a low tumor volume could be referred to a "watch and wait" strategy (recommendation IIB, level of evidence C). So far, there is not a single randomized clinical trial comparing "watch and wait" vs. chemotherapy in young patients with those characteristics. Patients that for some reason want to receive chemotherapy should be treated with first line chemotherapy (recommendation IIB, level of evidence C). Follicular NHL young patients (under 60), asymptomatic, without any adverse prognostic factor must be considered for a randomized clinical trial (recommendation IA, level of evidence A).
- All symptomatic follicular NHL patients, untreated or relapsed, in advanced stages, with high tumor volume or visceral compromise, with a life expectation longer than three months, should start chemotherapy combined with anti-CD20 monoclonal antibodies (Rituximab), with or without purine analogs (taking into account potential risk infection), due to shown higher CR and DFS rates (recommendation I, level of evidence A).
- Relapsed follicular NHL patients, who had received anti-CD20 monoclonal antibodies, could be candidates for radioimmunotherapy (recommendation IIA, level of evidence B). There is not enough number of clinical trials to recommend radioimmunotherapy as a first line of treatment. Nowadays, it is not possible to recommend radioimmunotherapy as first line of treatment (recommendation II, level of evidence B).
- There is not enough evidence to recommend interferon (recommendation IA, level of evidence A) or monoclonal antibodies (recommendation IIB, level of evidence B) as maintenance treatment for follicular non-Hodgkin lymphomas. A longer follow-up is required from current studies.
- In follicular NHL patients with advanced disease and demonstrated chemosensitivity, who relapsed after anti-CD20 monoclonal antibodies or radioimmunotherapy, could be treated with i autologous bone marrow transplantation, with anti-CD20 monoclonal antibodies as a previous in vivo purge (recommendation IIA, level of evidence B)

Key words: follicular lymphoma, diagnosis, therapy, drug therapy, radiation therapy, lymphoma non hodgkin, Colombia, Consenso Colombiano de Hematología Oncológica.

Introducción

Durante las últimas décadas se ha producido una reducción en la mortalidad general en América Latina, acompañada de un comportamiento similar en las tasas de natalidad y un aumento en la esperanza de vida al nacer. En consecuencia, se encuentra un paulatino envejecimiento de la población que, asociado con el control de las enfermedades contagiosas, a la urbanización acelerada y a la modificación de los hábitos y costumbres que acompañan al desarrollo económico, conllevan un incremento progresivo de la prevalencia de las enfermedades crónicas y degenerativas (1-3). Las enfermedades neoplásicas malignas forman parte de este conjunto de entidades nosológicas que han presentado un aumento constante en su incidencia y mortalidad. En el ámbito mundial, en el año 2000, el número de casos nuevos de cáncer superó los 10 millones y se espera que esta cifra sea superior a los 18 millones para el 2020, de los cuales, el 60% ocurrirá en los países en vía de desarrollo (1).

El conocimiento del comportamiento del cáncer en Colombia ha sido marginal. En 1960 los tumores malignos representaban la sexta causa de muerte, el 3,7% del total (2). Para la década de 1990 constituían la segunda causa de muerte, después de las ocurridas violentamente, y representaban el 12,7% del total de defunciones. De igual forma, significaron el 9% del total de años perdidos de vida potencial (AVPP) y el 6,1% de años perdidos de vida saludable (AVISA) (4). La incidencia estimada para el 2000 fue de 60.883 casos y la mortalidad, de 33.178 casos (2).

El desarrollo de las enfermedades neoplásicas se encuentra relacionado con múltiples factores extrínsecos, vinculados con el comportamiento de las personas, sus estilos de vida y cambios en el entorno; estos factores hacen que el cáncer tenga una importante variación local, que se refleja en el curso de la enfermedad, en la diversidad de la respuesta a diferentes intervenciones terapéuticas y en la heterogeneidad de los desenlaces (5). El conocimiento de la distribución geográfica, ten-

dencias y relación con algunas variables básicas se convierte en una estrategia fundamental para la prevención, la implementación y la promoción de los servicios para la atención de pacientes con enfermedades neoplásicas.

Las neoplasias hematológicas constituyen la sexta causa de diagnóstico y la cuarta de mortalidad por cáncer a nivel global (6). Las cifras en Colombia no difieren del comportamiento general; entre 1995 y 1999, la incidencia estimada anual del linfoma no Hodgkin (LNH) en el país fue de 692 casos para las mujeres (Tasa estandarizada (TAE) de 4,3 casos) y de 979 casos para los hombres (TAE de 3,3 casos); mientras que la mortalidad corregida anual para el mismo periodo, fue de 358 casos para las mujeres (TAE de 2,3 casos) y 487 para los hombres (TAE de 3,3 casos) (7).

Durante el 2002, en el Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E., se hospitalizaron 273 pacientes con neoplasias hematológicas, 53,8% era de género femenino. Los LNH fueron las neoplasias más frecuentes, seguidos de las leucemias de origen mielóide, el mieloma múltiple y, por último, las leucemias linfoides (8).

El linfoma folicular LFNH es el segundo subtipo histológico más común entre los linfoma no Hodgkin (20% a 30% de todos los casos diagnosticados). Típicamente, sigue un curso indolente, con una mediana de supervivencia cercana a los 7 a 10 años, a pesar de que el 80% de los pacientes se presenta con enfermedad en estadios III y IV (9).

La creación de un consenso sobre el tratamiento del LFNH a partir del CCHO representa un esfuerzo para elaborar un instrumento a fin de disminuir la variabilidad de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en Colombia. La elaboración de las recomendaciones, a partir de la mejor evidencia, está justificada por la cantidad de publicaciones disponibles con desigual calidad, la heterogeneidad en los criterios de actuación entre los diferentes profesionales implicados en su manejo, la prevalencia de las enfermedades seleccionadas, el elevado consumo de recursos que supone actualmente su tratamiento, la ausencia de instrumentos ajustados a la realidad colombiana y latinoamericana, y la falta de estudios integrativos publicados en español.

Metodología

Para llevar a cabo el CCHO, se conformó un grupo constituido por hematólogos, oncólogos, internistas, pacientes, especialistas en bioética, economía de la salud y asesores metodológicos. La información fue extraída a partir de búsquedas estructuradas de la literatura médica hechas en las bases de datos Medline, en el Registro de Estudios Clínicos de la Librería Cochrane (actualización de mayo de 2005), en Biosis y en Embase desde 1966, 1992, 1994 y 1974, respectivamente, hasta el 1 de febrero de 2005, usando la plataforma Ovid® y múltiples palabras clave. Se diseñaron estrategias adicionales para las bases de datos Lilacs, *Best Evidence* (desde 1989 hasta 1998) y Cinhal, usando criterios similares. Además, se efectuaron búsquedas en los registros de ensayos clínicos en curso y se examinaron los datos obtenidos del motor general Google®, con énfasis en artículos publicados en español, en Colombia y resto de Latinoamérica. Se encontraron más de 900 referencias potencialmente útiles, los artículos relevantes fueron seleccionados por un subgrupo de miembros del Comité Central del Consenso (CCC). Los textos completos se evaluaron mediante diversas escalas de calidad (*Consort Statement*, *Quorum Statement*, formulario Moose, Stard, etc.).

Los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas se establecieron mediante la metodología propuesta por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, adaptada por el Centro Cochrane Iberoamericano. Una vez realizadas las reuniones del CCC y diseñadas las recomendaciones, los resultados se sometieron a la revisión y la crítica de un grupo de profesionales en hematología y áreas afines siguiendo el modelo de grupo nominal.

En la elaboración del documento de resumen se tuvieron en cuenta los elementos contemplados en los criterios del instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation*), definidos internacionalmente como estándares para la realización de estudios integrativos a partir de consensos. Para mayor información respecto de la metodología utilizada en la elaboración de este, y otros documentos desarrollados a partir del Consenso Colombiano de Hematología Oncológica, se sugiere revisar el artículo *Aspectos metodológicos del Consenso Colom-*

biano de Hematología Oncológica que se presenta en el presente número de la *Revista Colombiana de Cancerología*.

Relevancia pronóstica

¿Permite la estratificación del riesgo del índice pronóstico internacional para linfoma folicular no Hodgkin (FLIPI) seleccionar las intervenciones terapéuticas?

El LFNH constituye un grupo heterogéneo de entidades en el que, a pesar de encontrar una histología similar, el curso clínico es variable, con expectativas de vida que van desde uno hasta los 20 años, y con una mediana de supervivencia de 8 años (10-17). El perfil molecular de las células neoplásicas y las células del microambiente del folículo neoplásico (células dendríticas, células T, monocito-macrófagos) juega un papel pronóstico determinante en la supervivencia de los pacientes con LFNH (10-13). Aparentemente, la expresión de la ciclina-B1 juega un papel importante en la supervivencia de los sujetos que padecen esta entidad (18).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) subdivide los LFNH en tres subtipos citológicos: 1, 2 y 3, según el porcentaje de centrocitocitos y centroblastos que los componen (19). Múltiples estudios demuestran un comportamiento similar para los grados citológicos 1 y 2, y un grupo disímil en respuesta y supervivencia libre de enfermedad y total, para los LFNH, grado citológico 3 (13,16-17). El subtipo citológico 3 se subdivide adicionalmente en 3a (con más de 15 centroblastos por campo en un contexto de centrocitocitos) y 3b, únicamente constituido por centroblastos (13). El porcentaje de células grandes distribuidas en patrón difuso (mayor del 25%) del subgrupo citológico 3b confiere una similitud en el comportamiento clínico al de los linfomas no Hodgkin agresivos (13, 16).

Índice Pronóstico Internacional para los LFNH (FLIPI)

Entre las escalas pronósticas utilizadas para los LFNH se encuentran el Índice Pronóstico Internacional (IPI), el Índice Pronóstico Internacional para los

LFNH (FLIPI) y el Índice Italiano de Linfomas ILI (20-24); la reciente comparación de estos modelos demostró una concordancia de 54%, con tasas de supervivencia a 10 años similares para los grupos de bajo riesgo, pero con diferencias entre los grupos de riesgo intermedio y alto (20). El porcentaje de pacientes clasificados como de alto riesgo fue mayor para la escala FLIPI (25,26). En la **tabla 1** se enumeran los factores de riesgo contemplados en cada una de las escalas.

Tabla 1. Factores de riesgo incluidos en las escalas IPI, FLIPI e ILI.

IPI	FLIPI	ILI
Edad >60 años	Edad >60 años	Edad >60 años
Compromiso extraganglionar ≥ 2 sitios	LDH elevada	Compromiso extraganglionar ≥ 2 sitios
LDH elevada	Estadio ≥ III	LDH elevada
Estadio ≥ 3		Sexo masculino
ECOG (East Clinical Oncology Group Performance Status Sacle) ≥ 2	Hemoglobina <12 g/dl	Síntomas B
		VSG ≥ 30
Bajo riesgo: 0-1	Bajo riesgo: 0-1	Bajo riesgo: 0-1
Riesgo intermedio: 2	Riesgo intermedio: 2	Riesgo intermedio: 2
Alto riesgo: 3-5	Alto riesgo: ≥ 3	Alto riesgo: ≥ 3

En la escala FLIPI, luego del análisis de supervivencia de 4.167 pacientes, con una mediana de seguimiento de 5 años, se definen tres grupos de riesgo bajo, intermedio y alto con repercusión en la supervivencia total a 5 y 10 años, según se anexa en **tabla 2**. Los factores pronósticos que se deben tener en cuenta se abrevian con el acrónimo **NoLASH**, correspondiente al número de grupos nodales comprometidos (No), nivel de LDH (L), edad (A), estadio (S) y nivel de Hemoglobina (H) (26), con factores adversos dados por el compromiso de más de cuatro grupos nodales, LDH elevada, edad mayor de 60 años, estadios avanzados y nivel de hemoglobina menor de 12 g/dl, cada uno con un punto como factor pronóstico; la suma de 0 a 1 puntos implica bajo riesgo; 2 puntos, riesgo intermedio, y más de 3 puntos, alto riesgo.

Tabla 2. Tasas de supervivencia según el índice pronóstico FLIPI

Pronóstico	Número de factores	% pacientes	Supervivencia a 5 años (%)	Supervivencia a 10 años (%)
Bajo	0-1	35,7	90,6	70,7
Intermedio	2	37	77,6	50,9
Alto	3-5	27	52,5	35,5

El FLIPI es un índice similar al IPI, utilizado en los pacientes con linfomas agresivos, y es de fácil aplicabilidad para los pacientes con LFNH; para su uso diario se recomienda la nemotecnia No-LASH (26,27).

La principal debilidad del FLIPI es que el modelo original incluía un número superior de variables que mostraron significancia estadística, las cuales se excluyeron de la escala final por decisión de consenso para facilitar su aplicabilidad (26).

La crítica de Ghielmini (28) al FLIPI torna relevante la ausencia de factores relacionados con el pronóstico adverso del subtipo citológico 3, y hace énfasis en que la terapia estaba universalmente indicada para los tres grupos citológicos, sin hacerse consideración sobre las diferencias entre los grupos citológicos 1 y 2, y los del grupo 3.

En los diferentes ensayos clínicos fase III se han incluido pacientes de todos los estratos de riesgo; lo que ha conllevado a que los grupos de intervención sean heterogéneos (29-31). No hay estudios que hayan evaluado de manera específica un subgrupo con un tratamiento orientado según el riesgo. Recientemente, algunas publicaciones han evaluado retrospectivamente la aplicabilidad del FLIPI y han encontrado resultados disímiles (29,30). Por ejemplo, en el estudio de 322 pacientes que comparó los esquemas CVP-RCVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, con o sin asociación con Rituximab) (29), se aplicó de manera retrospectiva el índice pronóstico y se encontró que, independientemente del grupo de riesgo FLIPI, la adición del Rituximab mejoraba las tasas de respuesta y de supervivencia libre de enfermedad. La situación contraria se documentó en un estudio fase II que evaluó R-CHOP (Rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) (30) en 38 pacientes con trata-

miento previo y sin él. Allí la mediana del tiempo para la progresión, luego de 9 años de seguimiento, según el FLIPI, fue de 83,5 meses para el grupo de bajo riesgo, y de 52 meses para el riesgo intermedio, mientras que para los pacientes con riesgo alto fue únicamente de 30 meses. En un estudio clínico fase III realizado recientemente, se comparó la eficacia y seguridad del R-CHOP vs. CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) (31) en 428 pacientes utilizando la escala pronóstica IPI; se demostraron mejores tasas de respuesta para el grupo de bajo riesgo.

No hay ensayos clínicos con terapia orientada según el riesgo pronóstico. En los estudios disponibles se utiliza el mismo esquema de tratamiento, independientemente del riesgo, con el objeto de homogenizar las intervenciones.

Recomendación

Debe utilizarse la escala pronóstica FLIPI para la evaluación prospectiva del riesgo en los pacientes con LFNH; sin embargo, su utilización no permite modificar o ajustar las intervenciones terapéuticas según el riesgo (recomendación I, nivel de evidencia A).

Relevancia terapéutica

¿Cuál es la utilidad de los esquemas de quimioterapia que incluyen antraciclinas en el tratamiento de sujetos con linfoma folicular no Hodgkin?

De acuerdo con la clasificación de la OMS (32), los LFNH se dividen en tres categorías, según el número de centrocitos y centroblastos: grados citológicos 1 y 2, similares en su morfología, inmunofenotipo y citogenética (32), es decir, mayor frecuencia en el inmunofenotipo CD10 positivo y mayor frecuencia en la presentación de la t (14,18). El grado citológico 3 ha sido subclasificado en a y b de acuerdo con el componente de células centroblásticas y los hallazgos de inmunofenotipo (menos del 50% son CD20 positivos en el grupo citológico 3b), citogenética (menor presencia de la t (14,18)) y mayor frecuencia de alteraciones en el cromosoma 3 (32). Desde el punto de vista morfo y citogenético, parecen ser muy similares los subtipos citológicos 1, 2 y 3a, mientras que el citológico 3b, con componente difuso o sin

él, parece asimilarse a los linfomas de célula grande de patrón difuso (33).

El comportamiento clínico de los LFNH difiere según el subtipo histológico (33,34), denominados en la clasificación de la *Working Formulation* (WF) (35) como de célula grande. Aparentemente, en el subgrupo 3 existe una subpoblación específica con patrón folicular y células grandes con distribución difusa que, en un porcentaje mayor del 25%, cambian el curso clínico de la enfermedad (33). Estas diferencias no se pudieron demostrar en los subtipos a y b de los LFNH citológicos 3 según la OMS (36).

Los pacientes con grado citológico 3 tienen una supervivencia total menor que la de los grados citológicos 1 y 2; pero, al adicionar antracíclicos a la quimioterapia para el tratamiento de los sujetos con grado citológico 3, se igualan las medianas de supervivencia total a la de los grados inferiores (37). No obstante, el uso de esquemas de quimioterapia combinados con antracíclicos para pacientes con LFNH, grados citológicos 1 y 2, no presenta beneficio en términos de las tasas de remisión completa, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, luego de 10 años de seguimiento, cuando se compara con el uso de monoquimioterapia con ciclofosfamida (38,39).

Para los pacientes con LFNH, grado citológico 2, tratados con esquemas que incluyeron antraciclina, luego de 4 años de seguimiento parece encontrarse una mejoría en el tiempo de supervivencia libre de enfermedad, más no en la supervivencia total (38). En un análisis retrospectivo del grupo de Stanford, el tratamiento con esquemas de quimioterapia combinados con antracíclicos comparado con otros esquemas en pacientes con linfoma folicular de célula grande sin tratamiento previo, demostró mejores tasas de supervivencia libre de progresión (55% vs. 25%) y total (65% vs. 42%), después de 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente (37).

En la experiencia reportada por el *M.D. Anderson Cancer Center* en 1999, se informó la evolución de 100 pacientes con diagnóstico *de novo* de LFNH de célula grande que recibieron tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia de uso regular para LNH agresivo que contenían antraciclina. Con estos esquemas se lograron respuestas similares a las

obtenidas para estos últimos pacientes después de un seguimiento de 67 meses, con una supervivencia global a 5 años del 72% y libre de recurrencia del 67% (38).

Recientemente, se publicó un experimento clínico fase III en el que se asignaron aleatoriamente 428 pacientes con diagnóstico LFNH, grados citológicos 1 y 2, en estadios avanzados, con factores de riesgo según la escala del IPI (edad, estadio funcional, estadio, compromiso extranodal y nivel de LDH), a recibir tratamiento con R-CHOP vs. CHOP (40). Este estudio no demostró diferencias en las tasas de remisión completa para el grupo total, en el tiempo a la falla del tratamiento para menores de 60 años y para aquellos con menos de dos factores de riesgo de la escala IPI. No obstante, sí demostró mejoría en el tiempo a la falla para los pacientes mayores de 60 años y para aquellos con más de tres factores de riesgo en la escala IPI que recibieron R-CHOP. Si se comparan las tasas de remisión completa alcanzadas con el R-CHOP (20%) con las logradas con el R-CVP (41%), se encuentran diferencias que estarían en contra del uso de las antraciclina, más aún si se tiene en cuenta que en el estudio de Marcus y colaboradores (41), también se incluyeron pacientes en estadios avanzados de los tres grupos citológicos.

El análisis del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) sobre los linfomas foliculares en Estados Unidos (42-43) demostró, en 14.564 pacientes que reflejan el 10% de la población, un cambio significativo en la supervivencia total de los pacientes con LFNH, entre 1978 y 1999. Cuando se estratificaron en tres grupos, denominados "eras" (1978-85, 1986-1992 y 1993 a 1999), se encontró que las medianas de supervivencia pasaron de 82 a 87 meses ($p=0,074$) en la segunda era y que no se habían logrado en la tercera era ($p=0,006$). Cuando se hizo el análisis por estadios, excluyendo los pacientes de la era del 78 al 84, ya que en ese momento el registro no utilizaba datos por estratificación, se demostró que la supervivencia global para los estadios tempranos no cambió (114 meses de mediana de supervivencia para las dos eras) pero que para los estadios avanzados sí hubo franca mejoría pasando de 63 a 72 meses ($p=0,001$). Cuando la estratificación se hizo entre foliculares de célula pequeña y de celularidad mixta vs. los foliculares de célula grande, se encontró que la mejor respuesta fue la del grupo de los de célula

grande (155 meses para los años 1983 a 1989 y no lograda para la era de 1990 a 1999) y que ésta fue el reflejo de la inclusión de pacientes tratados con diferentes esquemas de quimioterapia (43).

Específicamente para los pacientes menores de 60 años con estadios avanzados de LFNH de célula grande, grupo más susceptible de recibir esquemas de quimioterapia combinados con antracíclicos, la mejoría en la supervivencia fue considerable (28 meses a 42 meses de mediana, $p < 0,001$) (43).

El uso de quimioterapia combinada con antracíclicos mejora las tasas de remisión completa en pacientes con LFNH, grados citológicos 1 y 2, pero parece agregar toxicidad sin mejorar las tasas de supervivencia libre de enfermedad y global. Sin embargo, en el grupo de sujetos con LFNH, grado citológico 3, aumenta las tasas de remisión completa y mejora las curvas de supervivencia libre de enfermedad y global (44).

Recomendación

Se recomienda el uso de antracíclicos, en regímenes de quimioterapia combinada, para pacientes con LFNH citológicos 3. Para los LFNH citológicos 1 y 2 pueden ser utilizadas las antraciclina, como parte de los regímenes combinados con anticuerpos monoclonales (recomendación IIA, nivel de evidencia C).

¿Existe un grupo de pacientes en quienes se pueda mantener una conducta expectante?

Se han publicado múltiples estudios de pacientes con diagnóstico de LFNH que han sido mantenidos en conducta expectante (45-48). En un estudio fase III, 193 pacientes con diagnóstico de LFNH, grado citológico 1 y 2, sin tratamiento previo, con baja carga tumoral (definida como masa ganglionar o extraganglionar menor de 7 cm, con compromiso de 3 sitios ganglionares mayores de 3 cm), estadios II a IV, menores de 70 años, fueron asignados aleatoriamente en tres grupos entre 1986 y 1995: grupo A, pacientes en observación; grupo B, pacientes que recibían prednimustine por 18 meses, y grupo C, pacientes que recibían interferón alfa 3 veces por semana por 15 meses (45). Se demostró, luego de un seguimiento de 45 meses, la ausencia de diferencias significativas en la supervivencia total (78% vs. 70%

vs. 84%, respectivamente), con una progresión temprana similar en los tres grupos y menor toxicidad en los grupos A y B.

La supervivencia total de los pacientes con baja carga tumoral incluidos en el estudio ($n = 193$) y la de aquellos con alta carga tumoral ($n = 339$) fue de 78% y 57%, respectivamente.

En la década de los 80, el grupo británico de estudio de linfomas, *British National Lymphoma Investigation* (BNLI) realizó un ensayo clínico fase III, con 309 pacientes que tenían diagnóstico de linfoma no Hodgkin de bajo grado en estadios avanzados, asintomáticos, estos fueron asignados aleatoriamente, a recibir clorambucilo, 10 mg al día, o permanecer en observación, sin que se demostraran diferencias en las tasas de supervivencia total (mediana de 5,9 años para el grupo clorambucilo y 6,7 años para el grupo en observación) (46).

En un análisis retrospectivo del grupo de Stanford, en el que se evaluaron 43 pacientes con diagnóstico de LFNH, en estadios tempranos, con indicación de tratamiento, quienes por diferentes motivos permanecieron en conducta expectante, el 63% no había sido tratado luego de una mediana de seguimiento de 86 meses y la mediana de tiempo al tratamiento en el grupo restante fue de 22 meses (47).

Entre 1984 y 1995, un grupo francés reunió 43 pacientes con diagnóstico de LFNH, grado citológico 1 y 2 (correspondientes en la *Working Formulation*, a C y D), sin tratamiento previo (45,48,49). Veintiséis de estos pacientes fueron mantenidos en conducta expectante; el resto de los pacientes recibió manejo estándar con radioterapia de campo comprometido de 40 Gy. Los pacientes que no recibieron tratamiento tuvieron una mediana de supervivencia libre de recaída de 4,2 años; 6 tuvieron recaída local y lograron nueva remisión completa con radioterapia. Siete pacientes presentaron recaídas en sitios distantes, con una mediana de 1 año de seguimiento luego del diagnóstico. En el grupo que había recibido la radioterapia no se documentó recaída local, pero sí hubo 7 recaídas distantes.

En el estudio del National Cancer Institute de los Estados Unidos realizado en la década de 1980, en el que se asignaron al azar 104 pacientes, 44 de ellos a

conducta expectante y 45 a quimioterapia agresiva (ProMACE-MOPP), seguido por radioterapia corporal total; otros 15 pacientes habían ingresado al grupo de tratamiento intenso, pero sin asignación aleatoria previa (50). Se demostró que la mediana de tiempo, necesaria para requerir tratamiento fue de 34 meses, con tasas de remisión completa de 43% para aquéllos que ingresaron tardíamente al grupo de tratamiento intenso, frente a 78% en el grupo que ingresó en la asignación aleatoria. Treinta y cinco por ciento de los pacientes que se iniciaron en conducta expectante, permanecían libres de tratamiento 5 años después del inicio del estudio. La tasa de supervivencia total fue similar para ambos grupos.

Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en Inglés) hacen referencia a la proporción de pacientes con estadios avanzados III y IV en quienes, ante la ausencia de una terapia curativa aún no establecida, y teniendo en cuenta que en el curso natural de la enfermedad pueden encontrarse remisiones espontáneas hasta de 15% a 20% de los casos, recomiendan el inicio de la quimioterapia solamente cuando el paciente se haga sintomático, presente deterioro hematológico, enfermedad tumoral voluminosa o franca progresión del linfoma (49).

En las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la recomendación para iniciar tratamiento en los pacientes con estadios II, III y IV incluye el ingreso a un ensayo clínico, los pacientes sintomáticos, la amenaza del linfoma en el funcionamiento de un órgano, la enfermedad tumoral voluminosa, la progresión tumoral o la preferencia del paciente (51).

Según la guía australiana, los pacientes con LFNH de bajo grado, estadio I, que aparentemente están libres de enfermedad, luego de la biopsia diagnóstica con una expectativa de vida menor de 5 años, pueden permanecer en conducta expectante (52).

Recomendación

Los pacientes con LFNH, grado citológico 1 ó 2, que se encuentren asintomáticos en un estadio avanzado de la enfermedad, que no tengan factores pronósticos adversos y que se presenten con baja carga tumoral, pueden mantenerse en conducta expectante (recomendación

IIB, nivel de evidencia C). Hasta la fecha, no hay ningún experimento clínico que haya comparado la conducta expectante con algún tipo de quimioterapia en pacientes jóvenes con estas características. Del grupo de pacientes con LFNH considerados candidatos para manejo con conducta expectante que, a pesar de las explicaciones pertinentes sobre el estado de la enfermedad, el pronóstico y la condición funcional reclaman recibir tratamiento, deben ser considerados para manejo con quimioterapia de primera línea (recomendación IIB, nivel de evidencia C).

Los pacientes menores de 60 años, con diagnóstico de LFNH que se encuentren asintomáticos y sin factores pronósticos adversos, pueden ser considerados para ingresar a estudios experimentales con asignación aleatoria (recomendación IA, nivel de evidencia A).

¿Existe un grupo de pacientes con LFNH en estadios tempranos en quienes se pueda indicar radioterapia para el control local de la enfermedad?

Históricamente, la radioterapia para los pacientes con diagnóstico de LFNH en estadios tempranos I y II ha demostrado tasas prolongadas de supervivencia total. En el estudio fase II de la Universidad de *Stanford* en el cual evaluaron 177 pacientes con LFNH, ingresados desde 1961 hasta 1994, que recibieron tratamiento con radioterapia (campo comprometido, o extendido o radioterapia corporal total) la mediana de seguimiento fue 7,7 años, y demostró tasas de supervivencia total de 82% a 5 años y de 35% a 20 años (mediana de supervivencia total de 13,8 años) (53, 54). No hubo diferencias entre los estadios I y II. La tasa de supervivencia libre de falla fue de 55% a los 5 años y de 37% a los 20 años, sin demostrarse diferencias entre los estadios I y II. Las recaídas posteriores a 10 años fueron escasas. La recaída más tardía ocurrió a los 22 años.

Para los pacientes previamente tratados que recibieron radioterapia en el momento de la recaída, las tasas de respuesta completa y la duración de la respuesta pueden ser aceptables. En el estudio de los holandeses, se irradiaron 109 pacientes, entre 35 y 72 años, con linfoma folicular en primera o segunda recaída, con tasas de respuesta completa de 61%, con una mediana de progresión de 25 meses, y para progresión local de 42 meses (55).

La experiencia del *Princess Margaret Hospital* de Toronto demostró prolongadas, tasas de supervivencia libre de enfermedad y total, en 1.394 pacientes con LFNH en estadios tempranos que recibieron tratamiento de primera línea con radioterapia, tratados entre 1967 y 1978. Las tasas de supervivencia total fueron de 79% y 62%, a los 5 y a los 10 años, respectivamente, y las de supervivencia libre de enfermedad de 56% y 41% a los 5 y 10 años, respectivamente (56).

La guía italiana para el manejo de linfomas indolentes diferentes a los marginales recomienda radioterapia de campo comprometido o extendido, como tratamiento estándar para los linfomas foliculares estadios I y II (57).

Recomendación

Para los pacientes con LFNH en estadios tempranos, sin síntomas B, se puede indicar el uso de la radioterapia de campo comprometido, ya que parece asegurar prolongadas tasas de supervivencia libre de enfermedad y total (recomendación IIB, nivel de evidencia B).

¿La utilización de los anticuerpos anti-CD20 mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad y total en los pacientes con LFNH?

El uso de anticuerpos monoclonales, sin quimioterapia, en pacientes con diagnóstico de LFNH en estadios avanzados, con grado citológico 1, sin tratamiento previo, demostró respuesta completa del 9% al 36%, luego de la administración de una dosis semanal de Rituximab por 4 semanas, en un grupo de pacientes, en su mayoría de bajo riesgo (58-61).

El uso de anticuerpos monoclonales combinados con quimioterapia convencional, como primera línea de tratamiento, o como quimioterapia de rescate, en pacientes con diagnóstico de LFNH en estadios avanzados ofrece tasas de respuesta completa mayor del 80%. En un estudio fase II se evaluaron 40 pacientes con diagnóstico de LFNH clasificados en la escala pronóstica del FLIPI (bajo riesgo 45%; intermedio, 32%, y alto 24%) en estadio avanzado, que recibieron tratamiento de primera línea o de rescate con la combinación de Rituximab y poli quimioterapia CHOP (62). Se demostraron tasas de respuesta

completa de 87%, con respuesta global del 100%, con una mediana de tiempo de progresión de 83, 61 y 30 meses, respectivamente. Se debe mencionar que el 45% de los pacientes pertenecía al grupo de buen pronóstico.

En otro estudio fase II de pacientes con LFNH con riesgo pronóstico intermedio o bajo, según la escala del FLIPI, en 80% de los casos se demostraron tasas de respuesta completa de 55% con los esquemas R-CVP y R-CHOP, en pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia, o recaídas luego de la radioterapia (63).

Con el uso de anticuerpos monoclonales, como primera línea de tratamiento, asociado con poli quimioterapia CVP en pacientes con LFNH en estado avanzado, se retarda el tiempo para la progresión que con el mismo esquema pero sin anticuerpo monoclonal (27 meses vs. 7 meses, $p=0,0001$), según se demostró en un estudio fase III, ($n = 322$ pacientes) que dividió a los pacientes por riesgo según la escala FLIPI. En este ensayo clínico, la supervivencia total no varió luego de 30 meses seguimiento (64).

En el estudio de Hiddemann (65) se comparó R-CHOP vs. CHOP como tratamiento de primera línea en 394 pacientes que, al lograr respuesta completa, fueron nuevamente asignados aleatoriamente a recibir trasplante autólogo de médula ósea vs. interferón. Las tasas de respuestas completas a CHOP vs. R-CHOP fueron similares (18% a 21%). El tiempo a la progresión fue de 26 meses para CHOP y en el grupo de R-CHOP no se había logrado la mediana luego de 3 años de seguimiento. Las variables evaluadas no fueron útiles debido a que en el seguimiento a largo plazo los pacientes ya habían sido sometidos a reintervención y, además, los estudios tenían pérdidas considerables.

La asociación de clorambucilo y Rituximab evaluada en linfomas indolentes *de novo* y con recaídas (70% de los pacientes con linfoma folicular no Hodgkin, grado citológico 1 y 2, el restante 30% con leucemia linfoide crónica, linfoma marginal y con diferenciación plasmocitoide) en un estudio fase II, demostró tasas de respuesta completa del 63% (66).

La asociación de anticuerpos monoclonales anti-CD20 a la combinación de fludarabina mi-

toxantrone y ciclofosfamida como quimioterapia de rescate en 128 pacientes con LFNH, en recaídas o refractarios, demostró mejoría en las tasas de remisión completa (33% vs. 13%) y de supervivencia libre de enfermedad para el grupo de pacientes con linfoma folicular, con medianas no alcanzadas luego de 3 años de seguimiento para el esquema R-CMF (Rituximab, fludarabina, mitoxantrone y ciclofosfamida), frente a 21 meses para el grupo sin anticuerpos monoclonales, sin que se lograran demostrar diferencias en las tasas de supervivencia total a los 2 años de seguimiento (67,68).

Recomendación

Se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con LFNH que no hayan recibido tratamiento previo o en aquéllos que se encuentran en recaída y que están sintomáticos, en estadio avanzado de la enfermedad y con una expectativa de vida mayor de 3 meses. También se recomienda la utilización del anticuerpo monoclonal en los sujetos con gran carga tumoral. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 debe administrarse asociado con esquemas de poliquimioterapia convencional, con análogos de las purinas (fludarabina) o sin ellos, debido a la mejoría demostrada en las tasas de remisión completa y de supervivencia libre de progresión (recomendación I, nivel de evidencia A).

¿La utilización de la fludarabina ha modificado las tasas de supervivencia libre de enfermedad y total en los pacientes con LFNH?

La utilización de la fludarabina, en el estudio fase II del South West Oncology Group (SWOG) en 78 pacientes con linfomas indolentes en estadios avanzados de reciente diagnóstico o en recaída, demostró tasas de remisión completa de 44%, con una mediana de seguimiento de 5,5 años y tasas de supervivencia libre de progresión de 38% a 4 años, sin haber logrado la mediana de supervivencia, y con el 88% de los pacientes vivos a 4 años. Al aplicar el IPI, la supervivencia total fue menor para el grupo de alto riesgo (69).

El uso de la fludarabina, en un estudio fase II del MD Anderson Cancer Center de 51 pacientes con recaída de linfomas indolentes no Hodgkin, demostró tasas de remisión completa de 47%, con una

mediana de duración de 21 meses (70). La toxicidad limitante de la dosis fue hematológica y se presentaron infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, virus Herpes zóster y *Mycobacterium avium intracellulare*. En el seguimiento de estos pacientes se documentó la presencia de síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas relacionadas con el tratamiento que, aunque parece ser menor con los esquemas que utilizan análogos de las purinas (4%), cuando se comparan con los esquemas clásicos con alquilantes (10%), aún continúa presentándose (71).

En un estudio fase III que comparó fludarabina-mitoxantrone vs. CHOP con Rituximab de mantenimiento o sin él para el tratamiento de LFNH, se demostró una mayor tasa de remisión completa (68% vs. 42%, respectivamente) y molecular (39% vs. 19%, respectivamente) para el grupo de pacientes que recibió fludarabina, sin que se lograran modificar las tasas de supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia total en un tiempo corto de seguimiento (19 meses) (72).

El estudio fase III del French Groupe Ouest-Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS), donde se compararon los esquemas fludarabina-mitoxantrona (FM) vs. ciclofosfamida-doxorrubicina-vindesina-prednisona (CHVP) en 155 pacientes con linfomas indolentes, mayores de 60 años y menores de 75, demostró mejores tasas de remisión completa para el FM (49% vs. 17%, respectivamente), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 36 meses y de 19 meses (CHVP) en el grupo total y sin lograrla a los 53 meses para el grupo que alcanzó la remisión completa (73).

El estudio comparativo fase III de fludarabina y CVP de 91 pacientes con linfomas indolentes en recaída, demostró similares tasas de remisión completa (9% vs. 7%, respectivamente) y supervivencia total (medianas de 57 vs. 44 meses, $p=0,9$), con una ventaja para el grupo de pacientes que recibió fludarabina respecto del tiempo libre de progresión (11 vs. 9 meses) y en la supervivencia libre de un nuevo tratamiento (15 vs. 11 meses) (74).

La asociación de fludarabina, mitoxantrone y ciclofosfamida con anticuerpos monoclonales anti-CD20 como quimioterapia de rescate en 128 pacientes con LFNH y del manto, mejoría en las

tasas de remisión completa (33% vs. 13%) y de supervivencia libre de enfermedad para el grupo de pacientes con linfoma folicular, con medianas no alcanzadas luego de 3 años de seguimiento para el grupo R-CMF, frente a 21 meses para el grupo sin monoclonales, sin que se lograran demostrar diferencias en las tasas de supervivencia total a los 2 años de seguimiento (75).

El SWOG, en un estudio fase II con 78 pacientes con linfomas no Hodgkin de bajo grado, en estadio avanzado, utilizó como primera línea de tratamiento un esquema combinado de fludarabina y mitoxantrona, excluyó el uso de la dexametasona, con el objeto de disminuir la toxicidad por complicaciones infecciosas y demostró tasas de remisión completa del 44% con una mediana de supervivencia libre de progresión de 32 meses (76). Luego de 5,5 años de seguimiento no se había logrado la mediana de supervivencia total. Cuando se estratificaron los grupos de riesgo de acuerdo con el IPI, hubo repercusión en las tasas de supervivencia libre de progresión para todos los grupos (riesgo bajo, 51%; intermedio bajo, 34%, y para el intermedio alto, 13%), y en la supervivencia total (riesgo bajo, 97%; intermedio bajo, 96%, y para el intermedio alto, 60%).

El grupo del *Johns Hopkins Oncology Center* (Baltimore) y el *Walter Reed Army Medical Center* (Washington), en un estudio fase II de 60 pacientes sintomáticos con linfomas de bajo grado, sin tratamiento previo, demostró tasas de respuesta completa del 60% para el subgrupo de los pacientes con linfomas foliculares con el uso de la fludarabina más ciclofosfamida y factores estimulantes de colonias (77). Se presentaron complicaciones por toxicidad hematológica e infecciosa.

En un estudio fase III del grupo italiano con 199 pacientes con diagnóstico de linfoma indolente y del manto, en estadios II, III y IV, se demostró superioridad con el uso de la fludarabina sola, frente a su combinación con idarubicina, en el logro de remisión completa (60% vs. 40%) para el subgrupo de pacientes con linfomas foliculares. Sin embargo, para el grupo total, luego de una mediana de seguimiento de 19 meses, sólo 62% de los pacientes del grupo de fludarabina, frente a 84% de los del grupo de fludarabina-idarubicina, permanecieron libres de enfermedad (78).

Cuando el grupo del MD Anderson Cancer Center comparó los esquemas de terapia triple alternante con fludarabina-mitoxantrona-dexametasona utilizados en 142 pacientes con linfomas foliculares en estadios avanzados, demostró tasas de respuesta global superiores al 7% para ambos grupos, con supervivencia total a 5 años también similares (84% vs. 82%, respectivamente) y supervivencia libre de progresión, también a 5 años, superiores para el grupo de terapia triple alternante (50 vs. 41%, p 0,02). La toxicidad con el régimen terapia triple alternante fue mayor (79).

La toxicidad asociada a la fludarabina más ciclofosfamida, en un estudio fase I del *Eastern Oncology Cooperative Group* (ECOG), en pacientes con linfomas foliculares sin tratamiento previo, obligó a la modificación de la periodicidad en la administración de los medicamentos (21 por 28 días) y la asociación con factores estimulantes de colonias (80). La toxicidad inherente a la fludarabina se convierte en un riesgo inmunológico para el paciente con LFNH. Se recomienda el uso de profilaxis para *P. jirovecii* durante la administración de la quimioterapia (68,69,71,76,77,79,81). Puede presentarse toxicidad idiosincrática pulmonar (79), y el riesgo de síndrome de lisis tumoral por el uso de la fludarabina obliga a la profilaxis del mismo en todos los pacientes.

Cuando el grupo Francés para el estudio de Linfomas (GELA) utilizó la fludarabina como monoterapia para el manejo de los LFNH en 135 pacientes en estadios avanzados, mayores de 59 años, y se comparó con el uso de ciclofosfamida-doxorrubicina-vindesina-prednisona con mantenimiento con interferón, se demostraron a los 2 años menores tasas de supervivencia libre de progresión (63% vs. 49%, respectivamente) y supervivencia total (77% vs. 62%, respectivamente) para el grupo de fludarabina (82).

Recomendación

Se puede recomendar el uso de fludarabina en pacientes sintomáticos con LFNH que presenten gran carga tumoral, en estadios tempranos y avanzados, y para el manejo de primera línea o como rescate después de recaída o progresión, en asociación con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y otros

agentes antineoplásicos (recomendación IIB, nivel de evidencia C).

¿El uso de radioinmunoterapia en el manejo de los LFNH mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad y total de estos pacientes?

Los linfomas son neoplasias malignas altamente radiosensibles. Desde 1993 se comenzó a investigar el uso de radioinmunoterapia en LNH de células B, se demostró una mayor concentración de energía en el tumor con limitación del daño a los tejidos vecinos normales (83).

Los anticuerpos monoclonales radiomarcados tienen múltiples mecanismos de acción; además de inducir apoptosis y generar citotoxicidad mediada por anticuerpos y complemento, emiten radiación ionizante que destruye a las células tumorales que poseen el antígeno y las células vecinas que carecen del mismo.

En 1993, apareció el primer estudio fase I que demostró que el uso de los anticuerpos anti-CD20 marcados con yodo¹³¹ (I-131) era seguro en el manejo de los linfomas de células B en recaída (83); el seguimiento de estos pacientes evidenció que las dosis no mieloablativas de radioinmunoterapia con yodo¹³¹ más anticuerpo anti-CD20 eran efectivas en los LNH de células B, principalmente, en el subgrupo de linfomas foliculares. Con una respuesta global de 79% y una respuesta completa del 50% específicamente, en el grupo de pacientes con linfomas foliculares, todos los pacientes tuvieron alguna respuesta (respuesta global del 100%), con una mediana de duración de la respuesta completa de 16,5 meses (84).

En 1996, se inició la investigación de otro tipo de radioinmunoterapia usando anticuerpos anti-CD20 radiomarcados con Itrium 90 en pacientes con linfomas de células B con recaída en un estudio fase I en el que se demostró la seguridad de su utilización (85).

En 2002, se publicó un estudio fase II que encontró que los pacientes con linfoma folicular tenían unas tasas de respuesta de 74%, 15% de respuesta completa y 59% de respuesta parcial. Este radioinmunofármaco se usó en pacientes refractarios al Rituximab (86).

Otro estudio encontró eficacia de la radioinmunoterapia en pacientes refractarios o en progresión después del uso de Rituximab; con el uso del otro radioinmunocombinado, el Tositumomab-I131, se han encontrado tasas de remisión del 65%, con respuesta completa de 38%, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 10,4 meses en general y de 24,5 meses para los respondedores completos (87).

El primer estudio fase III de radioinmunoterapia comparó el uso de ibritumomab tiuxetán marcado con Itrium 90 con Rituximab solo en pacientes con linfoma de bajo grado, con recaída o refractario, folicular o con transformación de células B, y se encontró una respuesta global de 80% para el ibritumomab tiuxetá contra 56% del Rituximab ($p < 0,002$), con respuesta completa de 30% contra 16%, y una mediana de duración de la respuesta en la cual no se evidenció diferencia de 14,2 meses contra 12,1 meses (88).

En 2005, apareció el uso de la radioinmunoterapia en linfomas foliculares no tratados usando el Tositumomab-I131 en pacientes con linfomas foliculares en estadios avanzados (III y IV) que reciben una dosis única terapéutica de Tositumomab-I131 con 75 cGy de dosis de radiación corporal total; se lograron respuestas globales al tratamiento de 95%, con 75% de respuesta completa y respuesta molecular de 80%, y una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,1 años (89). El editorial de la misma publicación hizo énfasis en la población seleccionada para este estudio (curso clínico poco activo, compromiso de médula ósea menor del 25%, estado funcional conservado) y en la necesidad de participar en estudios prospectivos al azar, con seguimientos extensos, que permitan hacer idónea la indicación de esta terapia como primera línea en pacientes con LFNH (90).

En 2005, se publicó un estudio fase II, en el cual los pacientes con linfoma folicular en estadios avanzados, con compromiso de médula ósea, recibieron terapia con fludarabina, con el objeto de reducir la carga tumoral en la médula ósea. Luego de 3 ciclos, cuando se logró una reducción del compromiso de la médula ósea menor del 25%, se administró una dosis del anticuerpo radioinmunomarcado, logrando una tasa de respuesta completa del 86%, superior a la lograda con el R-CVP (41%) (91).

Los LFNH son altamente sensibles al uso de anticuerpos radioinmunomarcados, con efectividad demostrada para pacientes *de novo* y con recaídas. Se puede ampliar el espectro del grupo de pacientes que se beneficien de este tratamiento, pudiendo ingresar pacientes con compromiso de médula ósea mayor del 25%, en quienes se debe indicar citorreducción previa a la radioinmunoterapia.

Recomendación

Se recomienda el uso de radioinmunoterapia en pacientes con LFNH en recaída después del uso de esquemas de tratamiento que contenga el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (recomendación IIA, nivel de evidencia B). Hace falta un número mayor de experimentos clínicos fase III con asignación aleatoria que evalúe la efectividad de la radioinmunoterapia como tratamiento de primera línea en LFNH. No se recomienda el uso de esta intervención como terapia inicial (recomendación IIA, nivel de evidencia B).

¿Cuál es la utilidad de la terapia de mantenimiento luego de la quimioterapia de inducción?

En el tratamiento del linfoma folicular se han realizado múltiples estudios clínicos para evaluar la utilidad del interferón (IFN) alfa-2b; administrado conjuntamente con diversos agentes quimioterapéuticos o después de ellos. En algunos de los estudios el IFN se administró simultáneamente y en otros se utilizó como parte de diversos esquemas de mantenimiento, siempre asociado con diferentes esquemas de quimioterapia, principalmente, a base de antraciclinas o de agentes alquilantes. Las dosis y los esquemas de administración del IFN y el tiempo de duración del tratamiento presentan gran variabilidad, especialmente en los modelos de dosificación (3 a 10 millones de unidades) y en el uso de intervenciones asociadas como la radioterapia, empleada sobre los sitios de mayor compromiso tumoral o en los lugares donde se evidenció la presencia de enfermedad residual (92-94).

Dos revisiones sistemáticas evaluaron la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia en el manejo de pacientes con linfoma folicular. Rohatiner y colaboradores agruparon 10 ensayos clínicos con 1.922 sujetos. En seis de los estudios incluidos, el IFN se utilizó como parte del tratamiento de inducción; en cuatro se administró como terapia de mantenimiento

y en otros cuatro se hizo mención al uso simultáneo de inmuoquimioterapia (95). La quimioterapia se agrupó según la intensidad; "menor", cuando se utilizó clorambucilo, ciclofosfamida o la combinación CVP, o de mayor intensidad cuando se utilizaron antraciclinas, y mitoxantrona.

La adición del IFN a la quimioterapia no influyó significativamente la tasa de respuesta global; sin embargo, los datos revelaron una diferencia favorable respecto de la supervivencia en el grupo de pacientes tratados con IFN, a pesar de la heterogeneidad de los estudios. De la misma manera, Allen y colaboradores (96), encontraron una ventaja superior cuando se asoció IFN con la quimioterapia de inducción a base de antraciclinas, hubo un incremento aproximado del 20% en la supervivencia libre de progresión. No obstante, la literatura disponible no permitió determinar el beneficio relativo del IFN como terapia coadyuvante en el tratamiento de inducción o de mantenimiento, ni tampoco determinar la duración óptima de dicha intervención (95-97).

Rohatiner y colaboradores, demostró que la supervivencia fue superior en los pacientes tratados con IFN y quimioterapia intensiva ($p=0,00005$), cuando las dosis eran iguales o superiores a 5 millones de unidades por día ($p=0,000002$), o con dosis acumuladas mayores de 36 millones de unidades al mes ($p=0,000008$). De igual forma, se encontró un mayor beneficio en el grupo de pacientes tratados simultáneamente con IFN y quimioterapia ($p=0,004$). El IFN permitió prolongar el periodo libre de recaída (evaluada a 5 años) sin importar la condición del tumor, las dosis o la estrategia de administración, como inducción o mantenimiento (98).

Los datos extraídos de las revisiones sistemáticas descritas proveen evidencia IA para considerar el uso del IFN en el manejo de los linfomas foliculares, ya que los resultados demostraron que su adición a la quimioterapia convencional inicial no modifica las tasas de respuesta sino que permite prolongar la duración del periodo de remisión y la supervivencia global. Como terapia de mantenimiento no influye en los desenlaces duros y resulta imposible determinar, a partir de la información suministrada por los estudios integradores, si la efectividad tiene o no relación directa con la intensidad de las dosis de quimioterapia y del IFN, o con el tipo de medica-

mentos empleados en los esquemas conjuntos o con el formato de administración de la inmunoterapia. Además, las diferencias en la supervivencia parecen ser dependientes del tiempo, y se hacen significativas tardíamente durante el seguimiento, pudiendo corresponder al curso natural de la enfermedad. Es importante destacar que la mayoría de los estudios incluidos en las revisiones se llevaron a cabo antes de la aparición de los experimentos que sustentan en la actualidad la utilización de otras terapias, lo que hace complejo encasillar el uso del IFN dentro del algoritmo de manejo utilizado en la actualidad. La heterogeneidad clínica de la información recopilada no permite tomar decisiones sobre el esquema de tratamiento con IFN que podría utilizarse regularmente en la práctica clínica.

Algunos estudios (99-101) sustentan el papel del Rituximab como terapia de mantenimiento para los linfomas foliculares. La publicación de Piro (99) de un estudio fase II de pacientes con linfomas foliculares en recaída o refractarios, a quienes se les administró una dosis semanal de Rituximab durante 8 semanas, demostró 14% de respuestas completas y una mediana de tiempo a la progresión no lograda a los 19 meses. También informaron el logro de algunas remisiones moleculares. Hainsworth (100), en un estudio fase II, demostró la baja toxicidad asociada al uso del anticuerpos monoclonales en pacientes con recaída, a quienes les suministró 4 dosis del anticuerpo y dosis semestral de mantenimiento según la respuesta. Aunque las tasas de remisión completa fueron bajas (4%), se demostró progresión en el tiempo. Después de una mediana de seguimiento de 20 meses, la mediana de supervivencia libre fue de enfermedad fue de 18,6 meses.

El grupo suizo, en un estudio fase III de 202 pacientes con LFNH grado citológico 1, 2 ó 3, *de novo* o en recaída, administró anticuerpo monoclonal anti-CD20 y obtuvo respuestas globales de 67% para el grupo sin tratamiento previo y de 46% para el grupo en recaída (102). Los pacientes que respondieron y aquéllos con enfermedad estable fueron asignados aleatorizadamente a recibir más anticuerpo monoclonal (dosis de mantenimiento) o a observación. Luego de una mediana de seguimiento de 35 meses, la mediana de supervivencia libre de evento fue de 12 meses (en el grupo de observación) vs. 23 meses en el grupo del mantenimiento, y superior para el

grupo de pacientes en quienes el tratamiento era de primera elección (19 vs. 36 meses).

En un resumen, Hoescther (103) publicó la experiencia con 322 pacientes sin tratamiento previo, asignados al azar luego de haber recibido CVP. Se indicó la suspensión temprana del estudio por franca mejoría en la supervivencia libre de progresión en el grupo de dosis de mantenimiento con Rituximab (58% vs. 34% a 4 años), aunque sin diferencia en las tasas de supervivencia total a dos años de seguimiento. Hay dos estudios que utilizaron el Rituximab simultáneamente con el interferón para el mantenimiento; en el primero (104), en pacientes con LFNH en recaída, la respuesta completa fue del 11%, y la mediana de tiempo a la progresión, para el grupo de los que respondieron fue de 25,2 meses, sin que se pudiera establecer la utilidad aislada de cada uno de los medicamentos (104,105).

En la terapia de mantenimiento para los pacientes con LFNH, de acuerdo con la evidencia disponible sobre el uso del interferón, no es posible determinar, a partir de la información suministrada por los estudios integradores, si la efectividad tiene relación directa con el momento de la administración del medicamento o con la intensidad de las dosis administrada o si no la tiene. El uso de anticuerpos monoclonales parece mejorar las tasas de supervivencia libre de enfermedad, pero se requieren estudios prospectivos con asignación aleatoria, con suficiente tiempo de seguimiento que permitan demostrar su utilidad.

Recomendación

No se recomienda el mantenimiento con IFN en pacientes con LFNH (recomendación IA, nivel de evidencia A). Se requiere un número mayor de experimentos clínicos de fase III con asignación aleatoria para sustentar la recomendación del uso de Rituximab como terapia de mantenimiento en pacientes con LFNH (recomendación IIB, nivel de evidencia B).

¿Tiene repercusión el trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) sobre la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con LFNH?

La controversia que se presentó en el reciente congreso de linfomas en Lugano, Suiza, entre la doc-

tora Horning (Stanford, EE.UU) (106) y el doctor Lister (107) (St. Barts, Londres), ilustra la gama de posibilidades en la aplicación del trasplante en los pacientes con LFNH. Frente a la pregunta de investigación: "¿Deben los pacientes con linfoma folicular recibir trasplante autólogo en forma temprana?", la doctora Horning contestó "No" el doctor Lister respondió "Si". El argumento para la respuesta negativa son los estudios clínicos que han demostrado mínimo beneficio en términos de supervivencia total, las recaídas que continúan presentándose y la serie de segundas neoplasias manifiestas como leucemias agudas o mielodisplasia. La curva de supervivencia total de los linfomas foliculares ha mejorado, a pesar de no haberse encontrado, hasta la fecha, la terapia curativa de la enfermedad. Por otra parte, el uso de los anticuerpos monoclonales ha demostrado mejoría en las curvas de supervivencia libre de enfermedad y la aplicación de radioinmunoterapia como primera línea de tratamiento ha demostrado remisiones duraderas. Aparentemente, el uso de quimioterapia combinada con anticuerpos monoclonales substituye el uso de esquemas prolongados de quimioterapia y, probablemente, hasta las dosis altas del trasplante con menor toxicidad asociada. Los datos actuales demuestran que la respuesta del huésped es un factor pronóstico determinante, lo cual estaría en contra de los tratamientos que pueden resultar en inmunosupresión importante.

Los argumentos de Lister se basan en un estudio fase II; hoy en día, con dos décadas de seguimiento, la quimioterapia mieloablata para pacientes seleccionados con linfomas foliculares ha demostrado mejoría en el tiempo libre de progresión y una ventaja potencial en la supervivencia total, comparada con los estándares utilizados en la segunda remisión (107). Un ensayo clínico europeo y los datos de *Stanford University* de un estudio fase II para pacientes en primera remisión apoyan esta teoría. Se cuestiona la posibilidad de lograr la curación en los linfomas foliculares con el uso combinado de los anticuerpos monoclonales y la mieloablación, aunque, probablemente, es la mejor opción para este fin, y sugiere un cambio a la pregunta de si los pacientes deberían recibir tempranamente las altas dosis por, a cuáles pacientes deberían suministrárselas.

El clásico estudio europeo, aleatorizado de trasplante autólogo, denominado CUP (108) un fase

III de 89 pacientes con linfoma folicular (grupos citológicos 1, 2 y 3) en recaída (65% en primera recaída y 35% en segunda, tercera y cuarta recaídas) quienes, luego de la quimioterapia de rescate CHOP (3), podían estar en remisión completa o en respuesta parcial, fueron asignados aleatoriamente a recibir quimioterapia convencional, trasplante autólogo sin purga o trasplante con purga, demostró franca mejoría en las curvas de supervivencia libre de enfermedad a 2 años de seguimiento (26%, 58%, 55%, respectivamente) y total (46%, 71%, 77%), a cuatro años de seguimiento en el grupo de TAMO (108).

El grupo alemán (109) asignó de forma aleatoria 240 pacientes con LFNH en primera remisión completa o parcial luego de ocho ciclos de quimioterapia CHOP, a recibir radioterapia corporal total y trasplante autólogo vs. terapia de mantenimiento con interferón; este estudio demostró tasas de supervivencia libre de progresión del 64,7% en el grupo de los pacientes con trasplante y de 33,3% en el grupo del interferón ($p < 0,0001$), luego de 5 años de seguimiento (109). Después de una mediana de seguimiento de 4,2 años, 31 de los 240 pacientes (13%) habían fallecido. La probabilidad de supervivencia a 2 años fue de 94,5% y, luego de 5 años, de 84,3%. La mediana de seguimiento fue demasiado breve para poder evaluar la supervivencia total definitiva. El doctor van Besien (110) en una carta al editor enfatizó que, aunque los resultados son aceptables, no son suficientes para indicar el trasplante como el manejo estándar en los pacientes con linfoma folicular. Argumentando, primero, sería deseable tener un tiempo de seguimiento mayor que permitiera establecer una verdadera superioridad en términos de supervivencia total; segundo, por la alta incidencia de síndromes mielodisplásicos que se han informado en otros grupos de trabajo, y tercero, por los beneficios del Rituximab y la radioinmunoterapia en pacientes con LFNH.

El grupo francés GOELAMS, en un estudio prospectivo de 172 pacientes con diagnóstico reciente de linfoma folicular quienes habían sido asignados al azar para recibir quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, teniposido, prednisona e interferón o a practicárseles TAMO con purga, obtuvo tasas mayores de respuesta global para el grupo de trasplante (81%), pero sin diferencia estadística demostrada (111). La

mediana de supervivencia libre de evento no se había alcanzado a los 45 meses de seguimiento. No hubo diferencia en las tasas de supervivencia total, las cuales se vieron disminuidas en el grupo de pacientes con trasplante, por la presencia de segundas neoplasias (neoplasias (n = 10): leucemias (n= 3), síndromes mielodisplásicos (n= 3), cáncer de mama (n= 2), cáncer renal (n= 1), y cáncer de próstata (n= 1)), posteriores al trasplante. El riesgo de una segunda neoplasia después del TAMO fue 18,6% a los 5 años.

La comparación entre trasplante alogénico y autólogo de 904 pacientes con LFNH, 176 pacientes (19%) con trasplante alogénico, 131 pacientes (14%) con TAMO con purga y 597 pacientes (67%) con TAMO sin purga, demostró menores tasas de recurrencia luego de 5 años de seguimiento (21%, 43% y 58%, respectivamente) para el grupo de trasplante alogénico, con mayor mortalidad relacionada con el trasplante (30%, 14%, 8%, respectivamente) (112), y con probabilidad disminuida para la supervivencia global (51%, 62% y 55%, respectivamente).

Trasplante autólogo en pacientes con recaída

Múltiples reportes retrospectivos han mostrado resultados alentadores del TAMO en pacientes con recaída del linfoma folicular. Una serie de estudios fase II demostró que las tasas de respuesta son altas, la mortalidad relacionada con el procedimiento baja y la supervivencia libre de enfermedad y global, usualmente, prolongadas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes eventualmente presentan recaída (114).

El grupo de Freedman reportó la experiencia más grande en una sola institución. Se trataron 153 pacientes en el momento de la recaída con TAMO, con un seguimiento medio de 5 años. Este grupo utilizó purga *in vitro* con Rituximab. La supervivencia libre de enfermedad estimada a 8 años fue del 42% y la supervivencia global de 66%. Los pacientes que lograron una remisión molecular con la purga *in vitro* tuvieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior (115).

Algunos grupos han comparado los resultados del TAMO con los de los controles históricos tratados con quimioterapia convencional. La mayor parte de

estos estudios han mostrado una supervivencia libre de enfermedad prolongada, pero no en todos se ha demostrado una mejoría de la supervivenciaglobal (108,109-111).

El grupo de Rohatiner comparó los resultados de 64 pacientes con linfoma folicular que recibieron irradiación corporal total y ciclofosfamida como condicionamiento y soporte con trasplante de médula ósea con purga con anticuerpos monoclonales, como consolidación en la segunda remisión o en otras más tardías. A pesar de una tasa de recaída de 37%, la comparación con controles históricos comparables por edad y estado en el momento del trasplante mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$) en la supervivencia libre de progresión (116).

El único estudio que comparó en forma prospectiva el TAMO y la quimioterapia convencional en pacientes con linfoma folicular en recaída, fue suspendido en forma prematura debido a un pobre reclutamiento. Los pacientes recibieron en el momento de la recaída, por lo menos, tres ciclos de CHOP. Quienes lograron, al menos, remisión parcial fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: quimioterapia convencional adicional, TAMO con purga o TAMO sin purga. La supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue de 55% en el grupo de trasplante y 26% en el grupo de quimioterapia convencional. Además, la supervivencia global fue de 71% comparada con 46% en el grupo que recibió quimioterapia (117).

Los factores pronósticos que se han identificado en los diferentes estudios han sido: la edad, el síntoma B en el momento del diagnóstico o de la recaída o de LDH alta, el número de quimioterapias previas, el estado clínico en el momento del trasplante y la transformación histológica. Los pacientes con transformación histológica también se benefician del trasplante en la segunda remisión o en las posteriores (114).

Trasplante autólogo en pacientes en primera remisión

El trasplante autólogo también se ha utilizado para consolidar una respuesta inicial con la quimioterapia convencional, con el fin de prolongar el tiempo de

remisión. Varios estudios fase II reportaron resultados alentadores con una supervivencia prolongada libre de enfermedad (119-121).

Algunos compararon sus resultados con controles históricos y mostraron una ventaja en la supervivencia libre de enfermedad, más no en la supervivencia global (122, 123)

Estos resultados estimularon el desarrollo de estudios fase III para comparar el trasplante autólogo con la quimioterapia convencional en pacientes en recaída.

Recientemente, el grupo GOELAMS reportó los resultados de un estudio fase III en pacientes menores de 60 años, recién diagnosticados, con estadios Ann Arbor II a VI y alta carga tumoral. Fueron asignados al azar para recibir 6 ciclos de inducción con protocolo CHVP y terapia de mantenimiento con un ciclo cada 2 meses de interferón alfa 2b, tres veces por semana por 18 meses, o VCAP seguido después de 2 ó 3 ciclos por el trasplante autólogo con purga. Quienes no lograron remisión parcial, al menos, fueron rescatados con un ciclo del protocolo DHAP. Los pacientes tratados con trasplante lograron una mejor respuesta (69% vs. 81%) y una supervivencia libre de eventos más prolongada (45 meses vs. no alcanzada). Sin embargo, no hubo una mejoría en la supervivencia global debido a la aparición de segundas malignidades, especialmente, síndrome mielodisplásico, en el grupo de trasplante (124).

Los resultados del grupo alemán mostraron una ventaja en la supervivencia libre de enfermedad para el grupo de trasplante comparado con el grupo que recibió CHOP seguido de terapia de mantenimiento con interferón. Sin embargo, el seguimiento todavía era muy corto para el momento de la publicación a fin de informar la supervivencia global (125).

Al menos dos estudios han confirmado que las células de linfoma con frecuencia contaminan la recolección de células progenitoras, ya sea de médula ósea o de sangre periférica (126, 127). Estas células podrían ser las responsables de la recaída después del trasplante autólogo. Basados en estas presunciones, se han intentado múltiples métodos para purgar las células progenitoras recolectadas, con resultados variables. Las técnicas para hacer purga *in vitro* son

dispendiosas y muy costosas. El beneficio clínico de estos procedimientos está por comprobarse. Recientemente, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han recibido atención, y han mostrado que son capaces de disminuir la contaminación del producto recolectado con células tumorales. Sin embargo, sólo los ensayos clínicos con asignación aleatoria podrían confirmar la utilidad clínica de los diferentes métodos de purga (128).

Hasta el momento, no hay estudios que comparen los diferentes esquemas de condicionamiento y permitan hacer recomendaciones sobre el esquema ideal.

Trasplante alogénico

A pesar de la aparente mejoría con respecto a los controles históricos en la supervivencia libre de enfermedad con el trasplante autólogo en pacientes con LFNH, parece claro que aun con trasplante la mayoría de los pacientes continúa presentando recaídas. En este contexto, el trasplante alogénico podría ser una estrategia curativa; no obstante, su papel todavía no está bien definido. Buena parte de los estudios reportan un gran poder antitumoral dado por una tasa baja de recaídas (129). Empero, la desventaja del trasplante alogénico es la alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento, que varía entre 21% y 40% en las diferentes series (130).

En un estudio que comparó los resultados del trasplante alogénico (176 pacientes), el trasplante autólogo con purga (131 pacientes) y el trasplante autólogo sin purga (597 pacientes), no se logró demostrar una ventaja en la supervivencia global a los 5 años (51%, 62% y 55%, respectivamente) debido a un aumento en la mortalidad relacionada con el procedimiento en el grupo de trasplante alogénico (30%, 14% y 8%, respectivamente) (113).

El trasplante no mieloablativo, o de intensidad reducida, es menos tóxico y se ha venido utilizando cada vez con mayor frecuencia. La mortalidad relacionada con el tratamiento se ha reportado entre 0% y 20%. La enfermedad injerto contra huésped continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad (131-133).

La adición de anticuerpos monoclonales anti-CD52 (alemtuzumab) reduce el riesgo de mortali-

dad relacionada con el procedimiento, al disminuir en forma significativa las complicaciones relacionadas con la enfermedad injerto contra huésped (134,135).

No hay una clara demostración de que el TAMO mejore las tasas de supervivencia total cuando se usa como primera línea de tratamiento en pacientes con LFNH. Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos con mayor tiempo de seguimiento que permitan determinar su papel exacto. Para los pacientes con enfermedad quimiorresistente, luego del uso de anticuerpos monoclonales y de radioinmunoterapia, se debe considerar el trasplante alogénico con donante HLA idéntico. Para los pacientes mayores de 60 años, una opción terapéutica puede ser el trasplante de intensidad de dosis reducida. Para todos los demás pacientes, el TAMO puede ofrecer mejoría en las tasas de supervivencia libre de enfermedad y, probablemente, total, para las segundas recaídas y las posteriores.

Recomendación

En sujetos con LFNH con enfermedad sistémica y quimiosensibilidad comprobada, en recaída después de la utilización de esquemas de quimioterapia combinada con anticuerpos anti-CD20 o en aquéllos refractarios al uso de radioinmunoterapia, el TAMO mejora las tasas de respuesta, la supervivencia libre de enfermedad y, en menor proporción, la supervivencia global. Se recomienda el trasplante en este grupo de pacientes, utilizando el anticuerpo monoclonal anti-CD20 como purga *in vivo* (recomendación IIA, nivel de evidencia B). No hay evidencia suficiente que permita recomendar el uso del TAMO como primera línea de tratamiento en pacientes con LFNH (recomendación IIA, nivel de evidencia B).

Referencias

1. OPAS/OMS. Seminario sobre Registros de Cáncer en América Latina, 15/20/69, Cali, Colombia. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; Publicación Científica; 215 1970.
2. Colombia. Departamento Administrativo de Estadísticas, DANE. Manual de principios y procedimientos. Sistema de Registro Civil y Estadísticas Vitales. Bogotá: DANE; 1997.
3. Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. Situación del cáncer en Colombia. Bogotá, D. C.: Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E.: 1997.
4. Pabón A. La mortalidad en Colombia 1953-1991. Bogotá, D. C.: Instituto Nacional de Salud: 1993.
5. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet OM. Cancer registration: principles and methods. Scientific Publication N° 95. Lyon: IARC; 1991.
6. Tai P, Yu E, Cserni G, Vlastos G, Royce M, Kunkler I et al. Minimum follow-up time required for the estimation of statistical cure of cancer patients: verification using data from 42 cancer sites in the SEER database. *BMC Cancer* 2005;17;5:48.
7. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 1995-1999. Bogotá, D.C. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., IARC, 2005. 116p. Disponible en: URL: http://www.incancerologia.gov.co/documentos/4_14_2005_6_25_05_AM_PublicacionINC.pdf
8. Pardo C, Murillo RH, Piñeros M, Castro MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Rev Colomb Cancerol* 2003;7:4-19.
9. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
10. Dave SS, Connors JM, Staudt LM, 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;351:2159-69.
11. Küppers R. Prognosis in follicular lymphoma. It's in the microenvironment. *N Engl J Med* 2004;351:21.
12. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99:3806-12.
13. Glas AM, Kersten MJ, van Krieken JH, Kluin PM, van Veer LJ, de Jong D. Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment *Blood* 2005;105:301-7.
14. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20(Suppl.5):75-88.
15. Hans C, Weisenburger D, Vose J, Armitage J. A significant diffuse component predict inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003;101:2363-7.

16. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *J Clin Oncol* 2003; 21:5-15.
17. Bjorck E, Ek S, Landgren O, et al. High expression of cyclin B1 predicts a favorable outcome in patients with follicular lymphoma. *Blood* 2005;105: 2908-15.
18. Harris NL, Jaffe ES, Lister TA, Bloomfield CD. 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: 3835-49.
19. Perea G, Altes A, Montoto S, López-Guillermo A, Montserrat E. Prognostic indexes in follicular lymphoma: a comparison of different prognostic systems. *Ann Oncol* 2005;16:1508-13.
20. Decaudin D, Lepage E, Brousse N et al. Low-grade stage III-IV follicular lymphoma: multivariate analysis of prognostic factors in 484 patients: a study of the groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1999;17:2499-505.
21. López-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Rozman C. Applicability of the International Index for Aggressive Lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:1343-8.
22. Bastion Y, Coiffier B. Is the International Prognostic Index for Aggressive Lymphoma Patients useful for follicular lymphoma patients? *J Clin Oncol* 1994;12:1340-2.
23. Romaguera JE, McLaughlin P, North L et al. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: a risk model. *J Clin Oncol* 1991;9:762-9.
24. Federico M, Vitolo U, Resegotti L. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Blood* 2000;95:783-9.
25. Bastion Y, Berger F, Bryon PA et al. Follicular lymphomas: assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol* 1991;2(Suppl.2):123-4.
26. Solal-Caligny P, Zucca E, Monserrat E. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104:1258-65.
27. Leonard JP. The "FLIPI" is no "FLOPI", The FLIPI provides an important tool to predict outcomes for patients with follicular lymphoma and may ultimately help to tailor therapy. *Blood* 2004;104:1233.
28. Ghielmini M, Mora O. Does the FLIPI apply to grade 3 follicular lymphoma? *Blood* 2005;105:4892.
29. Marcus R, Imrie K. CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105: 1417-23.
30. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-6.
31. Hiddemann W, Parwaresch R, Unterhalt M. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone - results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group First Edition Paper, prepublished online August 25, 2005; DOI 10.1182/blood-2005.
32. Harris NL, Jaffe ES, Lister TA, Bloomfield CD. 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;17:3835-49.
33. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, Muller-Hermelink HK. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99:3806-12.
34. Hans C, Weisenburger D, Vose J, Armitage J. A significant diffuse component predict inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 2003;101:2363-7.
35. The non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112.
36. Martin AR, Weisenburger DD, Chan WC, et al. Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in follicular lymphoma. *Blood* 1995;85:3671-8.
37. Bartlett NL, Rizeq M, Dorfman RF, Halpern J, Horning SJ. Follicular large-cell lymphoma: intermediate or low grade? *J Clin Oncol* 1994;2:1349-57.
38. Rodríguez J, McLaughlin P, Hagemester FB, Fayad L, Rodríguez MA. Follicular large cell lymphoma: an ag-

- gressive lymphoma that often presents with favorable prognostic features. *Blood* 1999;93:2202.
39. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.
 40. Hiddemann W, Kneba M, Unterhalt M. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone- Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group First Edition Paper, prepublished online August 25, 2005; DOI 10.1182/blood-2005.
 41. Marcus R, Imrie K. CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-23.
 42. Miller T, LeBlanc M, Grogan T, Fisher R. Follicular lymphomas: do histologic subtypes predict outcome? *Hematol/Oncol Clin North Am* 1997;5:893-900.
 43. 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;23:5019-26.
 44. Lister TA. St. Bartholomew's Hospital improved survival for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4830-1.
 45. Brice P, Bastión Y, Lepage E. Comparison in low tumor burden follicular lymphomas between an initial no treatment policy, prednimustine or interferon alfa: a randomised study from the grupe D Etude des Lymphomas Folliculaires. *J Clin Oncol* 1997;15:1110-7.
 46. Ardesna KM, Smith P, Norton A, et al. Linch DC. British National Lymphoma Investigation 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.
 47. Advani R, Rosenberg S, Horning S. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*.2004;22:1454-9.
 48. Jones SE, Fuks Z, Bull M. Non-Hodgkin's lymphoma: IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 1973;31:806-23.
 49. Hiddemann W, Dreyling M, Stahel A. ESMO Guidelines Task Force. Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl.1):i56-7.
 50. Young R, Longo D, Jaffe E, DeVita V. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting vs. aggressive combined modality treatment. *Seminars Hematology* 1988;25(Suppl.2):11-6.
 51. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2005. Available: in URL : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp
 52. The Cancer Council of Australia. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lymphoma. September, 2004.
 53. MacManus 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;14:1282-90.
 54. MacManus P, Hoppe R. Overview of treatment of localized low-grade lymphomas. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1997;5:901-18.
 55. Haas R, Poortmans Ph, van Oers MHJ, Bartelink H. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003;21:2474-80.
 56. Gosparowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:489-97.
 57. Barosi G, Tura S. Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the italian society of hematology. Italian society of experimental hematology and Italian group from bone marrow transplantation. *Haematologica* 2005;90:1236-57.
 58. Witzig TE, White WL, Chalchal HI, Flynn PJ, Fitch TH, Welker DA. 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;23:1103-9.
 59. Hainsworth J, Grecco A. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low grade non Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2000;95:3052-6.
 60. Hainsworth J, Grecco A. Rituximab as fist line and maintenance therapy for patients with indolent non Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4261-7.
 61. Colombat P, Salles G, Solal Celigny P. Rituximab as single first line therapy for patients with follicular

- lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-6.
62. Czuczman M, Weave Rr, Grillo-Lopez A. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-6.
 63. Hainsworth J, McCarty M, Greco A. Rituximab plus short-duration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005; 23:1500-6.
 64. Marcus R, Kevin I. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;104:1417-23.
 65. Hiddemann W. CHOP vs. RCHOP in previously untreated follicular and mantle cell lymphoma. *Blood* 2005;204:104:50.
 66. Martinelli G, Laszlo D, Santero P, Cavalli F, Zucca E. Chlorambucil in combination with induction and maintenance rituximab is feasible and active in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003;123:271-6.
 67. Hiddemann W, Kneba M, Unterhalt M. Front-Line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone. Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-32.
 68. Forstpointne R, Martin Dreyling, Hiddemann W. 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;104:3064-71.
 69. Velásquez W, Fisher R, Miller T. Combination of fludarabine and mitoxantrone for III y IV low grade non Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1996.
 70. McLaughlin P, Hagemester F, Cabanillas F. Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1262-8.
 71. McLaughlin P, Preti A, Hagemester F. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) rituximab and interferon alpha. *Blood* 2005;105:4573-5.
 72. Zinzani P, Pulsoni A, Perrotti A, Martelli M, Baccarani M. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus chop with and without rituximab as a front line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2654-61.
 73. Foussard C, Colombat P, Deconinck E. Original article long-term follow-up of a randomized trial of fludarabine-mitoxantrone, compared with cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisone (CHVP), as first-line treatment of elderly patients with advanced, low-grade non-Hodgkin's lymphoma before the era of monoclonal antibodies; on behalf of the Groupe Ouest-Est des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Ann Oncol* 2005;16:466-72.
 74. 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;20:4649-54.
 75. Forstpointne R, Martin Dreyling, Hiddemann W. 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;104:3064-71.
 76. Velasquez WS, Lew D, Grogan TM et al. Combination of fludarabine and mitoxantrone in untreated stages III and IV low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1996-2003.
 77. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated Indolent lymphoid malignancies. *Blood* 2000;96:71-5.
 78. Zinzani PL, Magagnoli M, Moretti L et al. Randomized trial of fludarabine versus fludarabine and idarubicin as frontline treatment in patients with indolent or mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:773-9.
 79. Tsimberidou AM, McLaughlin P, Younes A. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood* 2002;100:4351-7.

80. Ha C, Cabanillas F, Cox J. A prospective randomized study to compare the molecular response rates between central lymphatic irradiation and Intensive alternating triple chemotherapy in the treatment of stage I-III follicular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:188-93.
81. Hochster HS, Oken MM, Cassileth PA. Phase I study of fludarabine plus cyclophosphamide in patients with previously untreated low-grade lymphoma: results and long-term follow-up. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000;18:987-94.
82. Coiffier B, Solal-Celigny P, Brousse N. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte) study. *Ann Oncol* 1999;10:1191-7.
83. Kaminski M, Zasadny K et al. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with I-131 anti B1 (anti-CD20) antibody. *N Engl J Med* 1993;329:459-65.
84. Kaminski M, Zasadny K et al. Iodine-131-aAnti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1974-81.
85. White C, Halpern S et al. Radioimmunotherapy of relapsed B cell lymphoma with Yttrium 90 anti-idiotypic monoclonal antibodies. *Blood* 1996;87:3640-9.
86. Witzing T, Flinn I. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-9.
87. Horning S, Younes A. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23:712-9.
88. Witzig T, Gordon L. 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;20:2453-63.
89. Kaminski M, Tuck M. 131-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-8.
90. Connors JM. Radioimmunotherapy: hot new treatment for lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:496-498.
91. Leonard J, Vallabhajosula SH, Goldsmith S. Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I-131 tositumomab for untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;20:5696-704.
92. Gutterman JU, Blumenschein GR, Alexanian R. Leukocyte interferon-induced tumour regression in human metastatic breast cancer, multiple myeloma and malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 1980;93:399-406.
93. Horning SJ, Merigan TC, Krown SE. Human interferon alpha in malignant lymphoma and Hodgkin's disease. *Cancer* 1985;56:1305-10.
94. Louie AC, Gallagher JC, Sikora K. Follow-up observations on the effect of human leukocyte interferon in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1981;58:712-8.
95. 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.
96. Allen IE, Ross SD, Borden SP, et al. Meta-analysis to assess the efficacy of interferon-alpha in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother* 2001;24:58-65.
97. Fisher RI, Dana BW, LeBalnc M, et al. Interferon a consolidation after intensive chemotherapy does not prolong the progression-free survival of patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of the Southwest Oncology Group randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:2010-6.
98. Rohatiner A, Radford J, Deakin D, et al. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma. *Br J Cancer* 2001;85:29-35.
99. Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10:655-61.
100. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21:1746-51.
101. Hainsworth JD, Burris III H, Morrissey L, Litchy S, Scullin D, Greco A. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000;95:3052-6.
102. 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 x4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-23.
103. Hochster HS, Weller E, Ryan T, Habermann TM, et al. Results of E1496: a phase III trial of CVP with or without maintenance rituximab in advanced indolent

- lymphoma (NHL). ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2004;22:343-350.
104. Davis TA, Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, et al. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon- α -2a. *Clin Cancer Res* 2000;6:2644-52.
 105. Sacchi S, Federico M, Vitolo U, et al. Clinical activity and safety of combination immunotherapy with IFN- α 2a and rituximab in patients with relapsed low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2001;86:951-8.
 106. Horning S. Patients with follicular lymphoma should receive early high dose therapy and autologous transplantation. Lugano Conference 2005, European Society for Medical Oncology.
 107. Lister TA. Patients with follicular lymphoma should receive early high dose therapy and autologous transplantation. Lugano Conference 2005, European Society for Medical Oncology.
 108. Schouten H, Sydes M, Kvalheim G. 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;21:3918-27.
 109. Lenz G, Dreyling M, Forspointer R, Hiddeman W. 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;104:2667-74.
 110. van Besien K. Autologous transplantation for newly diagnosed follicular lymphoma: cure at last or not yet? *Blood* 2004;104:2613.
 111. Deconinck E, Foussard CH, Desablens B, Colombat P. 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;105:3817-23.
 112. Hanault-Berger M, Solal-Celigny P. Intensive therapies in follicular non Hodgkin lymphomas. *Blood* 2002;100:1141-6.
 113. van Besien K, Molina A, Pavlovsky S, Lazarus M, Vose J. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-9.
 114. Hunault-Berger M, Ifrah N, and Solal-Celigny P, for the Groupe Ouest-Est des Leucemies Aigues et des Maladies du Sang (GOELAMS). Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2002;100:1141-52.
 115. Freedman AS, Neuberger D, Mauch P. Long term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999;94:3325-33.
 116. Rohatiner AZS, Johnson PWM, Price CGA. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12:1177-84.
 117. Schouten H, Kvaloy S, Sydes M, Qian W, Fayers P. The CUP trial: a randomized study analyzing the efficacy of high dose therapy and purging in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl.1): S91-4.
 118. Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis. *Blood* 2003;102:2351-7.
 119. Ladetto M, Corradini P, Vallet S et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2002;100:1559-65.
 120. Colombat P, Cornillet P, Deconinck E. Value of autologous stem cell transplantation with purged bone marrow as first-line therapy for follicular lymphoma with high tumor burden: a GOELAMS phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:971-7.
 121. Morel P, Laporte JP, Noel MP et al. Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy may prolong remission in newly diagnosed high-risk follicular lymphoma: a pilot study of 34 cases. *Leukemia*. 1995;9:576-82.
 122. Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood*. 2001;97:404-9.
 123. Freedman AS, Gribben JG et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood*. 1996;8:2780-6.
 124. Deconinck E, Foussard C, Milpied N 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;105:3817-23.
125. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E 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;104:2667-74.
 126. Sharp J, Kessinger A, Mann S et al. Outcome of high-dose therapy and autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma based on the presence of tumor in the marrow or infused hematopoietic harvest. *J Clin Oncol*. 1996;14:214-9.
 127. Bachier CR, Giles RE, Ellerson D et al. Hematopoietic retroviral gene marking in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1999;32:279-88.
 128. Brenner M, Rill D, Moen R et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bonemarrow transplantation. *Lancet*. 1993;341:85-6.
 129. Arcaini L, Orlandi E, Alessandrino EP et al. A model of in vivo purging with Rituximab and high-dose AraC in follicular and mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;34:175-9.
 130. Toze CL, Shepherd JD, Connors JM. Allogenic bone marrow transplantation for low grade lymphoma and chronic lymphocytic leucemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;25:605-12.
 131. Van Besien K. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2005;32:45.53.
 132. Mandiegers CM, Verdonch LF, Meijerink JP. Graft vs. lymphoma effect of donor lymphocyte infusion in indolent lymphomas relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:1159-63.
 133. Robinson SP, Mackinnon S, Godstone A. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the lymphoma working party or the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 2002;100:4310-6.
 134. Fabre C, Recher C, Huynh A. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic transplantation in relapsed/primary refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2004;104:63-68.
 135. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R *et al*. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:2419-25.
 136. Fulker RD, Craddock C, Byrne JL. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity and survival of 65 patients. *Blood* 2004;103:428-34.