



NOVEX®

RITUXIMAB

Primer anticuerpo monoclonal biosimilar
aprobado en Uruguay



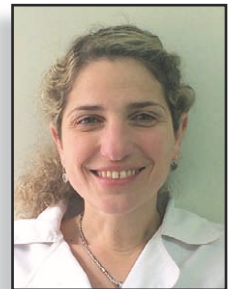
Comprometidos en mejorar la vida de las personas.



www.urufarma.com.uy

ELEA
ONCOLOGIA
Y BIOTECNOLOGIA

Linfoma no Hodgkin folicular – actualización diagnóstica y tratamiento –



Dra. Carolina Oliver

Servicio de Hematología y Trasplantes. Hospital Británico.

Servicio de Hematología. CASMU.

Ex-asistente de la Cátedra de Hematología

Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Montevideo. Uruguay.

Resumen. El linfoma folicular es el segundo en frecuencia dentro de los linfomas no Hodgkin y el más común dentro de los linfomas indolentes.

El objetivo principal de su tratamiento es prolongar la vida, el tiempo de remisión hasta el próximo tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

La selección del tratamiento se basa en la edad, estado general del paciente, síntomas B u otros vinculados al crecimiento tumoral, lesiones extranodales, presencia de citopenias, enfermedades asociadas, así como también en las expectativas del propio paciente.

En la presente revisión nos centraremos en el tratamiento de los linfomas foliculares y la utilización de nuevos esquemas de quimio-inmunoterapia.

Abstract. Follicular lymphoma is the second in frequency among non-Hodgkin lymphomas and the most common among indolent lymphomas.

The main objective of the treatment of follicular lymphoma is to prolong life and clinical remission until the next treatment and to improve the quality of life of the patient.

The indication for treatment is based on the risk and prognosis levels of the lymphoma, age and general condition of the patient, B symptoms or others linked to tumor growth, extranodal lesions, presence of cytopenias, spinal infiltration, associated diseases, as well as in the expectations of the patient.

In the present review we will focus on the treatment of follicular lymphoma and the use of new chemo-immunotherapy schemes.

Palabras clave: linfoma folicular, linfoma no Hodgkin, rituximab, bendamustina.

Key words: follicular lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, rituximab, bendamustine.

Incidencia y caracterización

El linfoma folicular (LF) es el segundo en frecuencia dentro de los linfomas no Hodgkin (LNH) y el más común dentro de los linfomas indolentes. Representa el 20-25% de los linfomas en Estados Unidos y Europa, y en Uruguay, tiene una incidencia de 28,2%^(1,2).

Afecta principalmente adultos mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años, predominando en el sexo femenino con una relación de 1.7: 1 respecto a los hombres.

La mayoría se presenta en estadios avanzados con frecuente afectación sistémica. Menos de un tercio de los casos se presentan en estadios I y II.

Suelen tener al inicio **adenopatías de pequeño y mediano tamaño, comprometiendo todos los territorios**

superficiales, con lento crecimiento. Frecuentemente compromete territorios infradiaphragmáticos tales como retroperitoneo, mesenterio e ilíacas presentándose habitualmente como tumoraciones tipo Bulky⁽¹⁾.

El **50 a 60% de los LF afectan a la médula ósea** en el momento del diagnóstico y es frecuente el compromiso de sangre periférica^(1,2).

El desarrollo primario del linfoma en áreas extranodales no es común, pero puede verse a nivel de tubo digestivo, partes blandas, mama y anexos oculares.

El estado general de los pacientes está preservado, presentando un 20% síntomas B (*fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso*) y alteración del performance status.

El 90% de los pacientes tienen la translocación t(14;18) que resulta en la sobreexpresión de la proteína

E-mail: carolinaoliver80@gmail.com

codificada por el gen BCL2, inhibiendo la apoptosis y prolongando la supervivencia celular. Sin embargo, es claro que se requieren múltiples eventos genéticos adicionales para el desarrollo del LF desde que se identificó esta traslocación en individuos normales y pacientes con linfoma difuso de grandes células B (DGCB)⁽¹⁾.

Morfología

El linfoma folicular se compone de células centrofoliculares, generalmente una mezcla de centrocitocitos (*células centro-foliculares pequeñas clivadas*) y centroblastos (*células centrofoliculares grandes, no clivadas*). Los centrocitocitos típicamente predominan en el LF, los centroblastos usualmente son la minoría, pero por definición siempre están presentes.

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el porcentaje de centroblastos define los diferentes grados del LF, aumentando la agresividad del tumor con el número de centroblastos.

- Grado 1 – 0 a 5 centroblastos
- Grado 2 – 6 a 15 centroblastos
- Grado 3 – mayor de 15 centroblastos. Se subdivide en grado 3A con presencia de centrocitocitos y 3B con la presencia sólo de centroblastos.

No existen diferencias clínicas importantes entre los grados 1 y 2. La distinción entre grado 3 con los grados 1, 2 es clínicamente relevante, así como entre grado 3 A y 3 B. El 80-90% de los LF son grado 1 y 2^(1,3).

Inmunofenotipo

El LF se caracteriza por expresar CD20+, CD79a+, CD19+, CD10+ en más de 90% de los casos, bcl-6+, Ig de superficie + (*IgM o IgG y raramente IgA*), CD23- y CD5-.

En 80-90% de los LF grado 1 y 2 se detecta intensa expresión citoplasmática de bcl-2, lo que se verifica solo en el 50% de los grado 3^(4,5).

Algunos casos, principalmente grado 3B, pueden perder la expresión de CD10 pero mantienen la de bcl-6.

Citogenética

La alteración inicial en el proceso que llevará a la génesis del linfoma folicular es la t(14;18) o de una de sus variantes.

Esta alteración genética permite al gen que codifica la proteína antiapoptótica bcl-2 (*cromosoma 18*) ser regulado en su ritmo de transcripción por los procesos que rigen la transcripción del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (*IgH, cromosoma 14*). En consecuencia, bcl-2 será sobreexpresado⁽⁴⁾.

Sobrevida global y supervivencia libre de progresión según FLIPI ⁽⁵⁾			
Grupo de riesgo	Factores de riesgo	SG a 2 años	SLP a 2 años
Bajo	0-1	98%	84%
Intermedio	2	94%	70%
Alto	3,4,5	87%	42%

Tabla 1

La t(14;18) está presente en más del 80% de los LF grado 1 y 2, pero la proporción depende de la técnica utilizada.

El FISH parece ser la técnica más sensible y específica. Los rearrreglos del gen bcl-2 son mucho menos frecuentes en los LF grado 3B.

Otras alteraciones citogenéticas son frecuentes de encontrar, como la delección de 1p, 6q, 7, 8, 12q, X y 18q.

El número de alteraciones citogenéticas aumenta con el grado histológico y en los linfomas que se transforman. Casos raros asocian a la t(14;18) la t(8,14) o sus variantes, lo cual hoy en día se define como doble hit con peor pronóstico⁽¹⁾.

Pronóstico

El *Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)* es uno de los scores pronósticos utilizados, incluye como variables adversas:

- edad mayor a 60 años,
- estadio de Ann Arbor III-IV,
- hemoglobina menor a 12 g/dL,
- número de áreas ganglionares mayor o igual a 5 y LDH aumentada.

Se identifican 3 grupos de riesgo; bajo, intermedio y alto. De acuerdo al FLIPI en el grupo de **riesgo alto** la supervivencia estimada a 5 y 10 años es del 53% y 36% respectivamente, y en el de **riesgo bajo** la supervivencia a 5 y 10 años es del 91% y 71%⁽⁶⁾ (*ver tabla 1*).

Este score fue diseñado luego de la evaluación de datos retrospectivos en la era prerituximab.

Luego se validó con el uso de inmunoterapia en un estudio cooperativo en 69 centros. Se enrolaron 1093 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular. Los pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 57 años, el 77% se encontraban en estadio avanzado, 22% con LDH aumentada.

El 67% recibieron poliquimioterapia (PQT) y rituximab versus 32% que solo recibieron PQT. Con un seguimiento de 26 meses la supervivencia libre de enfermedad fue de 77,8%, 60,5%, y 49,1% para los grupos FLIPI bueno, intermedio y alto riesgo respectivamente⁽⁷⁾.

Estudios al debut de linfoma folicular ⁽¹⁰⁾
• Correcto examen físico
• Performance status
• Evaluar síntomas B
• Hemograma
• LDH
• Función renal ionograma
• Funcional y enzimograma hepático
• Hepatitis B
• Hepatitis C
• TAC tórax abdomen y pelvis
• PET/TC (principalmente en los estadios I-II)
• Biopsia de médula ósea
• Ecocardiograma
• Uricemia
• B2 microglobulina
• Proteinograma electroforético c/dosificación Ig

Tabla 2

Federico y col. publicaron en el 2009 un nuevo modelo FLIPI-2 basado en datos prospectivos de pacientes con LF al debut tratados con quimioterapia asociada a rituximab. El modelo de pronóstico final incluye edad, hemoglobina, diámetro mayor del ganglio linfático afectado más grande, B2-microglobulina y compromiso de médula ósea. El FLIPI-2 fue altamente predictivo de los resultados del tratamiento, y logró separar a los pacientes en tres grupos de riesgo⁽⁸⁾. Un estudio del estado mutacional de 74 genes en 151 pacientes con LF no tratado encontró que el estado mutacional de 7 genes asociado al puntaje del FLIPI, conduciría a una mejor determinación de supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años⁽⁹⁾. Tanto el FLIPI-1 como el FLIPI-2 predicen pronóstico, pero no definen cambios terapéuticos en el momento actual.

Tratamiento del linfoma folicular

En los años 80-90 se desarrollaron múltiples estrategias terapéuticas, pero no fue hasta el advenimiento de los anticuerpos monoclonales como el anti-CD20 que se demostró un cambio en la expectativa de vida de estos linfomas, mejorando sustancialmente su manejo terapéutico y evolución⁽⁵⁾.

El objetivo principal del tratamiento del linfoma folicular es prolongar la vida, el tiempo al próximo tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

Para ello se deben tener en cuenta la edad del paciente, su estado general, el pronóstico del LF, síntomas vinculados al crecimiento tumoral, síntomas B, lesiones extranodales, presencia de citopenias, infiltración medular, enfermedades asociadas, así como las expectativas del propio paciente (*ver tabla 2*).

Nos centraremos en el tratamiento de los LF grados 1 y 2. El grado 3A en general se acepta que reciba tratamiento como linfoma folicular grado 1-2, pero el 3B debe ser tratado **como un linfoma agresivo con las pautas del difuso de grandes células B**.

Criterios de tratamiento

Se utilizan los criterios GELF para definir la indicación de tratamiento.

Se considera al LF como **sintomático** si uno o más de estos criterios están presentes:

- compromiso de 3 o más sitios nodales cada uno mayor o igual a 3 cm,
- cualquier masa nodal o extranodal mayor o igual a 7 cm,
- síntomas B,
- esplenomegalia,
- derrame pleural o ascitis,
- citopenias (*leucocitos <1000/mm³ y/o plaquetas <100.000/mm³*) y
- leucemización (*>5000/mm³ células malignas*)⁽¹¹⁾.

Linfoma folicular indolente estadios (I-II)

La minoría de los foliculares (10-15%) debutan en estadio I-II.

La **radioterapia (RT)** es un tratamiento potencialmente curativo para este grupo y continúa siendo el standard de tratamiento en este subgrupo.

En pacientes con LF en estadio I o II tratados inicialmente con RT de campo extendido o involucrado, la mediana de supervivencia global (SG) es de aproximadamente 14 años. La tasa de SG a 15 años en los estudios fue del 40%, la supervivencia libre de recaída (SLR) y la supervivencia libre de progresión a 15 años también fueron de alrededor del 40%⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Linfoma folicular indolente estadios avanzados asintomáticos (III-IV)

La mayoría de los pacientes con LF inician su enfermedad en estadios avanzados.

Los pacientes con enfermedad asintomática y que no cumplen los criterios GELF **pueden ser observados**. Un gran número de estudios randomizados en los que se utilizó quimioterapia con un único agente o con agentes múltiples no lograron demostrar beneficio en la supervivencia de los pacientes asintomáticos asig-

nados a recibir una terapia de combinación agresiva versus "watch and wait".

El grupo Nacional Británico de Investigación de linfomas realizó un trabajo aleatorio fase III con 309 pacientes con LNH de bajo grado, en estadio avanzado y asintomático, desde el año 1981 al 1991, en 44 centros. Ciento cincuenta y ocho pacientes recibieron terapia con clorambucil mientras 151 fueron observados. Ambos grupos recibieron radioterapia local.

Con un seguimiento de 16 años se vio que la supervivencia global (SG) no varió en los 2 grupos. La SG a los 5, 10 y 15 años fue para el grupo que recibió **clorambucil** de 57%, 35% y 21% mientras para el grupo de observación fue 58%, 34% y 22% respectivamente. Este estudio demostró una media de retraso en comenzar tratamiento de 2.6 años⁽¹⁵⁾.

En el año 2014 Ardesna y col. publicaron los resultados de un estudio randomizado del uso de **rituximab** en monodroga versus observación y control. El uso de rituximab se asoció a un mayor tiempo al inicio de un nuevo tratamiento en comparación con los que recibieron solamente observación, mediana no alcanzada a 4 años versus 33 meses $p=0,001$. También demostró una mayor SLP en los casos tratados con rituximab; no alcanzada versus 24 meses. No se hallaron diferencias en SG a pesar de la intervención⁽¹⁶⁾.

Linfoma folicular sintomático en estadio avanzado: Bulky (III o IV)

En el momento actual **ningún tratamiento convencional es capaz de curar esta enfermedad, por lo que el tratamiento está indicado para mejorar sintomatología, evitar complicaciones y alargar el tiempo a la necesidad de otro tratamiento.**

El rituximab ha cambiado el paradigma de tratamiento del LF logrando mejorar la SG de los pacientes. El beneficio de agregar rituximab a la quimioterapia convencional fue demostrado en varios estudios randomizados que compararon quimioterapia (QT) sola versus QT con rituximab. Todos estos ensayos demostraron una mayor tasa de respuesta, SLP y SG con el uso de la combinación. Desde hace más de 10 años el uso de **rituximab con quimioterapia convencional es el estándar de tratamiento.**

Los planes más utilizados hasta hace unos años fueron CHOP-R (*ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona*) o R-CVP (*ciclofosfamida, vincristina y prednisona*)⁽¹⁷⁻²¹⁾.

En los últimos años se demostró que el uso de rituximab subcutáneo genera iguales beneficios que el intravenoso, con menos efectos secundarios por lo que es otra opción de tratamiento en LF⁽²²⁾.

En los últimos años se ha incorporado la **bendamustina asociada a rituximab** y ha cambiado el panorama de tratamiento del linfoma folicular en primera línea.

Rummel y col. en el 2013 publicaron un ensayo fase III en 513 pacientes con LF sintomático o linfoma del manto, compararon **bendamustina más rituximab (BR)** con CHOP-R. BR obtuvo una mediana de SLP superior 69,5 frente a 31,2 meses, con menor toxicidad, incluyendo tasas más bajas de neutropenia grado 3 y 4, leucopenia y alopecia. Con una mediana de seguimiento de 45 meses no hubo diferencias en la SG. El estudio BRIGTH demostró la no inferioridad de BR en comparación con CHOP-R y CVP-R. BR tiene una tasa de respuesta total y completa similar a la de los otros regímenes con diferente perfil de efectos secundarios, pero aceptables.

Estos estudios respaldan la combinación **bendamustina más rituximab** como terapia de 1ª línea en LF grado 1-2^(23,24). En el momento actual se puede optar por CHOP-R, CVP-R o BR como estándar de primera línea en LF.

El estudio GALLIUM comparó el uso de bendamustina, CHOP o CVP con obinutuzumab o rituximab seguidos de mantenimiento con el mismo anti CD20 por 2 años en LF en primera línea. Este es un estudio

fase III, randomizado, que demostró que el uso de cualquiera de estos planes de QT asociada a **obinutuzumab** tiene similares respuestas que con rituximab, pero una SLP superior: a 3 años: 80% versus 73,3% ($p=0,0012$). No ha habido diferencias en SG, pero el seguimiento aún es corto⁽²⁵⁾.

El estudio PRIMA evaluó el uso de rituximab de mantenimiento luego de primera línea basada en QT más rituximab. Con una mediana de seguimiento de 36 meses desde la randomización, los pacientes asignados a mantenimiento con rituximab tuvieron mejor SLP 75% versus 58%; mayor tasa de respuesta completa (RC) a 24 meses: 72 versus 52%. Si bien se utiliza de rutina en nuestro medio dado los beneficios en respuestas y SLP, hoy en día hay debate dado el aumento en infecciones sin cambios en SG⁽²⁶⁾.

Tratamiento del LF en recaída

Las opciones de tratamiento en la recaída son múltiples y la decisión de por cual optar en cada recaída se debe basar en:

- la edad,
- respuesta a tratamiento previo y duración,
- tiempo a la recaída mayor o menor a 2 años,
- agresividad de la recaída y comorbilidades del paciente.

Bibliografía

- Jaffe ES, Harris NL, Swerdlow SH, Ott G, Nathwani BN, de Jong D, Yoshino T, Spagnolo D, Gascoyne RD. Follicular Lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017 Revised Edition. International Agency for Research on Cancer (IARC) 69372 Lyon Cedex 08, France.
- Gualco G, Ortega V, Musto L, Ardao G. Análisis de 511 casos de linfomas en Uruguay. Arch Med Interna 2007;XXIX(2-3):37-41.
- Salles G. Clinical Features, Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma. Hematology 2007;216-225.
- Serrano S, Besses C., Dominguez D. Linfomas No Hodgkin. Bases cito evolutivas y funcionales. Clasificación y descripción de sus distintas variedades. Hematología Clínica. Sans-Sabrafen J. et al. 5ª edición, capítulo 25;501-535.
- Freedman A. Follicular Lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2018;93(2):296-305.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004;104:1258-1265.
- Federico M, Bellei M, Pro B et al. Revalidation of the FLIPI in patients with follicular Lymphoma (FL) registered in the F2 study and treated upfront with immunochemotherapy. J Clin Oncol 2007;25(18). Abstract 8008.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, Pro B, Pileri S, Pulsoni A, Soubeyran P, Cortelazzo S, Martinelli G, Martelli M, Rigacci L, Arcaini L, Di Raimondo F, Merli F, Sabattini E, McLaughlin P, Solal-Celigny P. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol. 2009;27(27):4555-62.
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. Lancet Oncol. 2015;16:1111-1122.
- National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas (Version 4.2018). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Acceso 14 de Julio de 2018.
- Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednisone, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15:1110-1117.
- Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:1219-1227.
- Mac Manus MP, Hoppe RT. Is Radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of



Bibliografía

- a long-term follow-up study of patient treated at Stanford University. J Clin Oncol 1996;14:1282-1290.
- 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;22:1454-1459.
- Ardesna K, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. The Lancet 2003;362:516-522.
- Ardesna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, Warden J, Stevens L, Pocock CF, Miall F, Cunningham D, Davies J, Jack A, Stephens R, Walewski J, Ferhanoglu B, Bradstock K, Linch DC. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):424-35.
- Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol. 2007;25:1986-1992.
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106:3725-3732.
- Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105:1417-1423.
- Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4579-4586.
- Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. Blood 2008;112:4824-4831.
- Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;4:e272-e282.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised,

Es importante destacar que cada remisión en general dura menos tiempo. Los estudios de Montoto y Casulo y col. demostraron que una respuesta menor a 2 años luego de CHOP-R conlleva un mal pronóstico, con SG a 5 años de 50% versus 90%^(27,28).

Tanto las guías europeas como americanas plantean que los planes de primera línea se pueden utilizar en líneas posteriores.

Si la recaída es más allá de 6 meses luego del uso de rituximab puede repetirse el mismo plan que al inicio asociado a un anticuerpo monoclonal anti CD20; en caso contrario, se plantea refractariedad a rituximab y deberíamos cambiar el Ac monoclonal.

La entidad **refractariedad a rituximab** ocurre en el 10% de los LF luego de primera línea de tratamiento. Las opciones terapéuticas en esta situación son el uso de **bendamustina** en monodroga que logra respuestas en 75-80% pero de corta duración, 7-9 meses. Otras opciones son el **ofatumumab** o los radioinmunoconjugados, pero con SLP menores a 1 año⁽²⁹⁻³¹⁾.

Recientemente fue publicado el estudio GADOLIN que compara **bendamustina obinutizumab (BO)** seguido de mantenimiento con obinutizumab versus bendamustina en monodroga. Es uno de los primeros

trabajos en comparar tratamientos en este subgrupo de LF de mal pronóstico.

Los resultados demuestran:

- mejor respuesta global (69,2 versus 63%),
- mayor SLP (no alcanzada versus 13,8 meses, con un HR 0.48)(0.34–0.68) ($p < 0.0001$) y
- mayor SG (no alcanzada versus 53,9 meses, HR 0.58)(0.39–0.86) ($p = 0.0061$), respectivamente⁽³²⁾.

Ensayos en la era prerituximab demostraron que el **trasplante autólogo** podría mejorar la SLP y SG en pacientes refractarios/recaídos.

El grupo GELA realizó en 2008 un análisis retrospectivo de pacientes que demuestra que la combinación de terapia de segunda línea basada en rituximab seguida de trasplante autólogo podría dar tasas de sobrevida libre de recaída de 90% a 5 años⁽³³⁾.

Hoy en día **el trasplante autólogo es una herramienta útil que se reserva para consolidación de recaídas agresivas.**

Recibido: 01/07/18
A probado: 30/07/18

Bibliografía

- phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381:1203–1210.
- Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014;123:2944–2952.
 - Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, Phillips E, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trněný M, Wenger M, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2017;377(14):1331-1344.
 - Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011;377:42–51.
 - Montoto S, López-Guillermo A, Ferrer A, Camós M, Alvarez-Larrán A, Bosch F, Bladé J, Cervantes F, Esteve J, Cobo F, Colomer D, Campo E, Montserrat E. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. Ann Oncol 2002;13(4):523-30.
 - Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, Hainsworth JD, Maurer MJ, Cerhan JR, Link BK, Zelenetz AD, Friedberg JW. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.
 - Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. J Clin Oncol 2008;26:204–10.
 - Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results from a multicenter study. Cancer 2010;116:106–14.
 - Cheson BD, Wendtner CM, Pieper A, et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma 2010;10: 21–27.
 - Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N, Delwail V, Press O, Salles G, Gribben J, Lennard A, Lugtenburg PJ, Dimier N, Wassner-Fritsch E, Fingerle-Rowson G, Cheson BD. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(8):1081-1093.
 - Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. J Clin Oncol 2008;26:3614-3620.