

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en linfoma folicular (FL). Un análisis de muy largo seguimiento de los pacientes incluidos en el registro español Geltamo centrado en su eficacia y en la posibilidad de curación

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ana Isabel Jiménez Ubieto

Directores

**Carlos Grande García
Juan José Lahuerta Palacios
Miguel León Sanz**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) EN LINFOMA FOLICULAR (FL). UN
ANÁLISIS DE MUY LARGO SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES
INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL GELTAMO CENTRADO
EN SU EFICACIA Y EN LA POSIBILIDAD DE CURACIÓN.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Ana Isabel Jiménez Ubieto

Bajo la dirección de los Doctores

Carlos Grande García

Juan José Lahuerta Palacios

Miguel León Sanz

Madrid, 2015

Don **Juan José Lahuerta Palacio**, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario 12 de Octubre,

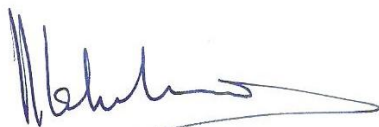
Don **Carlos Grande García**, Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario 12 de Octubre,

Don **Miguel León Sanz**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre,

CERTIFICAMOS: Que la Tesis Doctoral realizada bajo nuestra dirección por Doña Ana Isabel Jiménez Ubieto titulada "TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) EN LINFOMA FOLICULAR (FL). UN ANÁLISIS DE MUY LARGO SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL GELTAMO CENTRADO EN SU EFICACIA Y EN LA POSIBILIDAD DE CURACIÓN" reúne las condiciones de originalidad requeridas y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

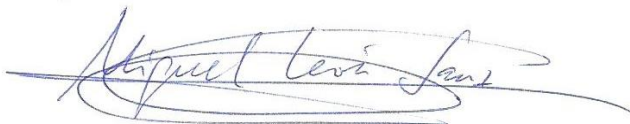
El presente trabajo ha sido revisado por los que suscriben, encontrándolo apto para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste donde proceda, firman el presente documento en Madrid, a veintinueve de junio de dos mil quince.

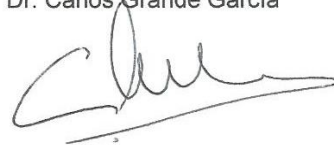


Dr. Juan José Lahuerta Palacios.

Dr. Carlos Grande García



Dr. Miguel León Sanz.



A la presencia constante y generosa de mi familia



ÍNDICE



ÍNDICE

	Página
AGRADECIMIENTOS _____	19
RESUMEN _____	25
Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) in Follicular lymphoma (FL). A very long-term analysis of patients included in the Spanish GELTAMO registry focused on their efficiency and the possibility of cure _____	27
Trasplante autólogo de progenitores hematoyéticos (TAPH) en Linfoma Folicular (LF). Un análisis de muy largo seguimiento de los pacientes incluidos en el registro español GELTAMO centrado en su eficacia y en la posibilidad de curación _____	31
ABREVIATURAS _____	39
INTRODUCCIÓN _____	47
1. Linfoma folicular: una entidad con una prolongada historia natural con múltiples tratamientos de rescate efectivos _____	49

1.3 Historia Natural del Linfoma Folicular	49
1.1 ¿Es la supervivencia global un adecuado “end point” terapéutico?.....	54
1.2 El Mieloma Múltiple (MM) como ejemplo	57
2. Características generales del linfoma folicular. _____	59
2.1 Morfología, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular.....	59
2.2 Epidemiología.....	60
2.3 Diagnóstico y estadiaje.....	61
2.4 Pronóstico. Índices pronósticos actuales en el Linfoma Folicular.....	61
3. Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos _____	64
4. Tratamiento del Linfoma Folicular _____	66
4.1 Tratamiento de los estadios localizados	66
4.2 Tratamiento de los estadios avanzados	67
4.3 Tratamiento post-inducción de los estadios avanzados... ..	71
4.3.1 Mantenimiento con rituximab y otras moléculas	72
4.3.2 TAPH como terapia de consolidación en 1ª remisión	75
4.4 Tratamiento de rescate	80
4.4.1 Tratamiento de inducción en la recaída	80
4.4.2 Tratamiento de consolidación en la recaída	81
5. Neoplasias secundarias _____	87

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS _____	91
Hipótesis_-----	93
Objetivos_-----	94
MATERIAL Y MÉTODOS _____	97
1. Tipo de estudio -----	99
2. Población de estudio -----	99
3. Recogida de datos -----	101
4. Variables de estudio -----	102
4.1 Datos demográfico de los pacientes.....	102
4.2 Datos de la enfermedad al diagnóstico.....	103
4.3 Variables de tratamiento.....	104
4.4 Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).....	104
4.5 Supervivencia.....	105
4.6 “End points”.....	106
5. Método estadístico -----	108
5.1 Estudio descriptivo.....	108
5.2 Estudio analítico.....	108

RESULTADOS	113
1. Estudio descriptivo	115
1.1 Clasificación anatomopatológica	115
1.2 Estado de la enfermedad en el momento del TAPH	116
1.3 Características de los enfermos al diagnóstico	117
1.4 Datos del tratamiento y del procedimiento del TAPH	120
1.5 Complicaciones y toxicidades relacionadas con TAPH a corto plazo	122
2. Análisis de supervivencia. Mortalidad no relacionada. Incidencia de recaídas y de segundas neoplasias	124
2.1 Supervivencia libre de progresión y supervivencia global	124
2.2 Análisis de la mortalidad de la serie global	125
2.3 Mortalidad no relacionada e incidencia de recaídas de la serie global. Análisis del patrón de recaídas	126
2.4 Incidencia de segundas neoplasias en la serie global	129
3. Análisis de los factores pronósticos de la serie global. Análisis univariante	131
3.1 Supervivencia libre de progresión y supervivencia global	131
3.2 Mortalidad no relacionada	134
3.3 Incidencia acumulada de recaídas	134
3.4 Incidencia de segundas neoplasias	134

4. Importancia del estado de la enfermedad en el momento del TAPH. Análisis detallado de la 1ª RC _____	136
4.1 <i>Análisis de mortalidad en los trasplantados en 1ª RC</i>	138
4.2 <i>SLP y SG en trasplantados en 1ª RC</i>	139
4.3 <i>Análisis univariante en trasplantados en 1ª RC</i>	140
5. Eficacia del TAPH en pacientes previamente tratados con rituximab __	141
6. Análisis multivariante de supervivencia _____	146
7. Recaída temprana tras el TAPH. SLP a los dos años del TAPH y “CR30” como nuevos “end points” terapéuticos en pacientes con LF sometidos a TAPH _____	148
DISCUSIÓN _____	155
1. Mediana de seguimiento y características generales _____	157
2. Resultados de la serie global. Análisis de los factores asociados a un pronóstico más desfavorable _____	160
3. Importancia de la calidad de la respuesta en el momento del TAPH __	163
3.1 <i>TAPH como terapia de consolidación en primera línea</i>	164
3.1.1 Comparación con otros estudios que evalúan el papel del TAPH en 1ª línea	166
3.1.2 Comparación con los estudios que evalúan el mantenimiento con rituximab frente a la abstención terapéutica en 1ª línea	168
3.2 <i>TAPH como terapia de consolidación en rescate</i>	171

4. Eficacia del TAPH en pacientes previamente tratados con rituximab __	173
4.1 Impacto del rituximab previo al TAPH realizado en la recaída	174
4.2 Impacto del rituximab previo al TAPH realizado en 1ª remisión.....	176
5. Recaída tras el TAPH. ¿En qué enfermos ocurre?. ¿Existe algo más allá?	180
6. Utilidad y validación de nuevos “end-points” terapéuticos _ _ _ _ _	185
7. Complicaciones a corto plazo e incidencias de segundas neoplasias _ _	188
LIMITACIONES DEL ESTUDIO _____	195
CONCLUSIONES _____	201
BIBLIOGRAFÍA _____	207
ANEXOS _____	225
Anexo 1. Hospitales del grupo GELTAMO _ _ _ _ _	227
Anexo 2. Código de estudio GEL-TPH-2013-01 _ _ _ _ _	229
Anexo 3. Certificado del Comité de Ética de Investigación Clínica _ _ _ _	230
Anexo 4. Estadíos de Ann Arbor modificados _ _ _ _ _	231
Anexo 5. Criterios de respuesta según los criterios de Cheson 1999 _ _ _ _	232

“Entre los pecados mayores que los hombres cometen, aunque algunos dicen que es la soberbia, yo digo que es el desagradecimiento”.

Don Quijote de la Mancha

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS.

Dice la Real Academia Española de la Lengua que agradecer es sentir gratitud. Y gratitud, es un sentimiento que nos obliga a *estimar* el beneficio o favor que se nos ha hecho o ha querido hacer, y a *corresponder* a él de alguna manera. Pues bien, con las siguientes palabras espero *estimar* el favor que se me ha hecho, pero me temo, que muy a mi pesar, será tremendamente complicado *corresponder* a él de forma merecida. Me hallo en deuda perenne con muchas de las personas que me han acompañado en este camino y que, por no faltar al olvido, me disculparán si no personalizo.

Mis primeras palabras de agradecimiento van dirigidas a mis *directores* de tesis por la confianza, paciencia y ayuda prestada. Me consta que han sido generosos poniendo a mi disposición su conocimiento y gran experiencia en la realización de esta Tesis. Sin vuestro estímulo y consejo no hubiera sido posible culminar tanto esfuerzo.

A mi *familia*, porque sin ellos no sería la persona que soy. Por su apoyo incondicional, y su constante presencia. También a ti, por ayudarme en todo, y en cada página.

A mis *amigos*, que me apoyan y me aguantan. Que enriquecen el tiempo de mi vida con risas, con cariño, con buenos consejos y con muchos momentos felices.

Un recuerdo también a mis *compañeros* de Hematología y a otros muchos del Hospital 12 de Octubre. De todos ellos he aprendido en el pasado la responsabilidad y el buen hacer médico con cada uno de nuestros pacientes, y sigo aprendiendo en el presente.

Yo, que siempre he preferido los inicios, hoy disfruto, satisfecha, del final. Y lo haré con las siguientes palabras prestadas:

La amenaza de los años

Me encuentra, y me encontrará, sin miedo.

No importa cuán estrecho sea el camino,

Cuán cargada de castigo la sentencia.

Soy el amo de mi destino;

Soy el capitán de mi alma.

William Hernest Henley

RESUMEN

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) in Follicular lymphoma (FL). A very long-term analysis of patients included in the Spanish GELTAMO registry focused on their efficiency and the possibility of cure.

Introduction: Patients with FL typically have indolent courses and relatively long median survival, but this disease remains incurable with conventional chemotherapy; relapse is expected and, as the tumor becomes less responsive to subsequent lines of treatment, remissions become shorter. High-risk FL patients intensified with HDT/ASCT may achieve prolonged remissions. The best timing for the procedure remains controversial. Patients who are transplanted in first remission show a Progression Free Survival (PFS) advantage compared to those treated with conventional chemotherapy or immunochemoterapy. Nevertheless, no randomized studies have yet shown an overall survival (OS) benefit in this setting. However, the follow-up time of the phase III trials testing HDT/ASCT is insufficient to reach an OS advantage. The only available randomized control trial (RCT) evaluating the role of HDT/ASCT in FL patients in second remission demonstrated a PFS and OS advantage as compared with conventional therapy, and was confirmed in some long-term follow-up retrospective studies. Addition of rituximab to conventional therapy has brought a significant development, with several phase III trials proving a benefit in favor of rituximab-containing chemotherapy upfront, however the vast majority of studies of HDT/ASCT in FL have been performed in the pre-rituximab era and its value now remains to be elucidated. Despite the HDT/ASCT efficiency, the incidence of second

malignancies and relapse are the two main problems in patients undergoing a HDT/ASCT, however the incidence of second malignancies following HDT/ASCT is very disparate and there is no almost studies assessing the pattern of relapse and the prognosis of patients who relapse following a HDT/ASCT. With this assumption we have performed a very long retrospective analysis in FL patients undergoing HDT/ASCT intensification included in the GELTAMO Spanish Group Registry.

Patients and methods: A total of 655 FL patients undergoing HDT/ASCT from 1989 to 2007 and reported to the GELTAMO registry were eligible for this retrospective analysis. Patients had histologically proven FL according to standard criteria at the time of diagnosis. Data was updated in August 2014. Response criteria were homogenous for all patients. All reported *P* values were 2-sided and the conventional 0.05 level was considered statistically significant. OS and PFS were estimated using Kaplan-Meier curves, and compared by the log-rank test with the 95% confidence intervals (CI).

Results: Of the 655 patients included in the study (mean age 47 years, male 49.5%), two hundred and forty-seven patients (38%) never achieved a complete remission (CR) before HDT/ASCT. 203 patients (31%) received HDT/ASCT after achievement of first CR (CR1), 43% of them requiring more than one chemotherapy line to achieve CR1; 26% in 2nd CR, 5% in 3rd CR, 21% in 1st partial response (PR), 12% in chemosensitive recurrence, and 5% with active disease. 33% had a low-risk (LR), 36% an intermediate-risk (IR), and 31% a high-

risk (HR) FLIPI score; and 22% had a LR, 38% a IR and 40% a HR FLIPI II score. One third of patients received Rituximab prior to HDT/ASCT. Median follow-up for the global series is 12 years from HDT/ASCT and 14.2 years from diagnosis. The median time from diagnosis to HDT/ASCT is 1.9 years. Median PFS and OS were 9.5 and 19.3 years, respectively. Patients transplanted in 1st CR have a significantly better prognosis (PFS at 5, 10 and 15 years of 80.5%, 75% and 70% and OS at 5, 10 and 15 years of 87%, 82% and 77% respectively) than those transplanted in 2nd CR (median PFS 9.2 years and final OS 58%; $P < .0005$) and the latter ones better than those transplanted in 1st PR (PFS median PFS 2.6 years and median OS 9.8 years; $P < .0005$). For patients undergoing HDT/ASCT in 1st CR a plateau in the PFS and OS occurred beyond 15.9 years of follow-up. Neither FLIPI nor FLIPI 2 reached statistical significance in patients transplanted in CR1. Globally, patients exposed to rituximab previous to HDT/ ASCT (n=184) showed a better outcome than rituximab-naïve patients (n=436) (median PFS not reached vs 74 months ($P=0.0006$) and median OS not reached vs 221 months, ($P=0.02$). For patients transplanted in 2nd/3rd CR the benefit of rituximab was remarkable. Surprisingly this benefit did not occur in patients transplanted in 1st CR, where patients not treated with rituximab showed even a better outcome. Eighty patients (12.5%) developed a second malignancy with an accumulated incidence at 5, 10 and 15 years of 5.2%, 8.6 % and 11.28 % respectively. Median time from HDT/ASCT to the second neoplasia diagnosis is 4.2 years for AML/MDS, 8.3 years for solid tumors. Of the 626 patients who underwent TAPH in CR, PR or sensitive disease, a total of 259 (41%) progressed: 19% of the cases transplanted 1st CR, 41% of those transplanted in 2nd/3rd CR, 69% of

those transplanted in 1st PR and 80% of those transplanted in sensitive relapse; $P < 10^{-5}$; with a median time from HDT/ASCT to relapse of 20 months. Median OS from relapse after HDT/ASCT is 6.6 years. Of the 626 patients transplanted in sensitive disease, those who relapsed within 2 years after HDT/ASCT show lower OS compared to those who did not relapse or relapsed later [HR 6.8 (CI 95%:6.5-7.1; $P = 10^{-5}$). The absence of a CR at 30 months from ASCT is associated with a reduced survival: HR 7.8 (95% CI 7.5-8.1; $P < 10^{-5}$).

Conclusions: To the best of our knowledge there is no study on the therapeutic impact in the evolution of LF offering such a long follow-up. Disease status at the moment of HDT/ASCT is the most important prognostic variable in FL patients. Patients undergoing HDT/ASCT in CR reach “plateaus” in the survival curves and are cured from the follicular lymphoma. The sooner a HDT/ASCT is offered, the better will be the prognosis. In the setting of relapse, the use of rituximab previously to HDT/ASCT, not only does not compromise the efficacy of transplant, but seems to have synergistic effects. The prognosis of LF patients who relapse after a HDT/ASCT appears to be comparable to that of the disease recurrence after standard treatment. The situation is less favorable for patients who relapse soon after transplant. Patients who relapse within 24 months from HDT are associated with poor outcomes and warrants further study in directed prospective clinical trials. The incidence of secondary malignancies is not higher the expected in FL patients not receiving a HDT/ASCT. CR 30 and 2 year PFS may be practical and meaningful clinical end point for trials involving FL undergoing HDT/ASCT.

Trasplante autólogo de progenitores hematoyéticos (TAPH) en Linfoma Folicular (LF). Un análisis de muy largo seguimiento de los pacientes incluidos en el registro español GELTAMO centrado en su eficacia y en la posibilidad de curación.

Introducción: Los pacientes con LF presentan un curso clínico indolente y una supervivencia relativamente prolongada, sin embargo el LF continúa considerándose una enfermedad incurable con los tratamientos convencionales y la recaída de los pacientes es la norma, alcanzando en las sucesivas recaídas un menor número de respuestas y de menor duración. Los enfermos con LF de alto riesgo intensificados con TAPH pueden alcanzar remisiones prolongadas, pero el mejor momento para dicho procedimiento es controvertido. Los enfermos trasplantados en primera remisión han demostrado un beneficio en la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en comparación con los tratados con la terapia convencional o con la inmunoterapia. Sin embargo, ningún estudio randomizado (ER) ha demostrado todavía un beneficio en la Supervivencia Global (SG). No obstante, la mediana de seguimiento de los estudios fase III que evalúan el papel del TAPH es insuficiente para obtener beneficios en términos de SG. El único ER disponible que evalúa el rol del TAPH en pacientes con LF trasplantados en 2ª RC demuestra un beneficio en la SLP y la SG en comparación con la terapia convencional y ha sido confirmado en varios estudios retrospectivos con largos seguimientos. Los resultados de varios ER fase III han consolidado la combinación de rituximab con la terapia convencional como el estándar terapéutico en el tratamiento de inducción del LF, por lo que el valor del TAPH

en la era del rituximab ha de ser elucidado. A pesar de la eficacia del TAPH, los dos principales problemas que se le atribuyen son la incidencia de segundas neoplasias y la recaída; sin embargo, los trabajos que evalúan la incidencia de neoplasias tras el TAPH ofrecen datos muy dispares y apenas existen trabajos que evalúen el patrón de recaídas y la evolución de los pacientes que recaen tras un TAPH. Con esta premisa desarrollamos el presente estudio de muy largo seguimiento de los pacientes con LF sometidos a TAPH e incluidos en el registro español de GELTAMO.

Pacientes y métodos: Un total de 655 pacientes sometidos a un TAPH entre los años 1989 y 2007 y registrados en la base de datos de GELTAMO se incluyeron en este análisis retrospectivo. Todos los enfermos tenían un diagnóstico de LF histológicamente probado de acuerdo con los criterios de diagnóstico estándar para la época del diagnóstico. Los datos fueron actualizados en Agosto del 2014. Los criterios de respuesta fueron homogéneos para todos los pacientes. Todas las pruebas estadísticas fueron efectuadas para 2 colas con un nivel de significación del 5%. Los análisis de supervivencia se analizaron usando las curvas de Kaplan-Meier y el test de long-rank. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante el modelo de regresión de Cox.

Resultados: De los 655 enfermos incluidos en el análisis (edad media 57 años, varones 49.5%), 247 (38%) nunca alcanzó una remisión completa (RC) antes del TAPH; 203 pacientes (31%) se trasplantaron tras alcanzar la primera respuesta (1ªRC), 43% de ellos habiendo requerido más de una línea de tratamiento para

alcanzarla; 26% en 2ª RC, 5% en 3ª RC, 21% en 1ª respuesta parcial (RP), 12% en recaída sensible y 5% con enfermedad activa. El 33% de los enfermos pertenecían al grupo de bajo riesgo (BR), 36% al riesgo intermedio (IR) y 31% al grupo de alto riesgo (AR) según el índice FLIPI; y el 22% pertenecían al BR, 38% al IR y 40% al grupo de AR según el índice FLIPI II. Un tercio de los pacientes fueron expuestos a rituximab previamente al TAPH. La mediana de seguimiento para la serie global es de 12 años desde el TAPH y 14.2 años desde el diagnóstico del LF. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el TAPH es de 1.9 años. La mediana de SLP y SG es de 9.5 y 19.3 años, respectivamente. Los pacientes trasplantados en 1ª RC tuvieron significativamente un mejor pronóstico (SLP a los 5, 10 y 15 años del 80.5%, 75% y 70% y SG a los 5, 10 y 15 años del 89%, 82% y 87%, respectivamente) que aquellos trasplantados en 2ª RC (mediana de SLP 9,2 años y SG final 58% ($P < .10^{-5}$) y estos, mejor que los trasplantados en 1ª RP (mediana de SLP 2.6 años y mediana de SG 9.8 años ($P < 10^{-5}$)). Los pacientes que no continúan en RC al mes 30 del TAPH ($n=104$) tienen una marcada reducción de la SG respecto a los que se encuentra en RC ($n=301$); HR 10.2. Para los pacientes trasplantados en 1ª RC aparece un “plateau” en las curvas de SLP y de SG a partir de los 15.9 años de seguimiento. Ni el FLIPI ni el FLIPI II alcanzaron significación estadística en los trasplantados en 1ª RC. Globalmente, los pacientes expuestos al rituximab previamente al TAPH ($n=184$) mostraron una mejor evolución que los vírgenes para el anticuerpo monoclonal ($n=436$); mediana de SLP no alcanzada 74 meses ($P=0,0006$) y mediana de SG no alcanzada vs 221 meses ($P=0,02$). En los enfermos trasplantados en 2ª/3ª RC el beneficio del rituximab fue remarcable. Sorprendentemente, este beneficio no ocurrió en los

enfermos trasplantados en 1ª RC, donde los pacientes no tratados con rituximab mostraron incluso una peor evolución. El 12.5% de los pacientes ha desarrollado una neoplasia secundaria con una incidencia a los 5, 10 y 15 años del 5.2%, 8.6% y 11.28%. La mediana de tiempo desde el TAPH hasta su diagnóstico es de 4,2 años en el caso de LMA/SMDs y de 8.3 años en los tumores sólidos. De los 626 enfermos que fueron sometidos a TAPH en situación de RC, RP o enfermedad sensible, un total de 259 pacientes (41%) han progresado: el 19% de los trasplantados en 1ªRC, el 41% de los que estaban en 2ª/3ª RC, el 69% de los pacientes en 1ª RP y el 80% de los que tenían ES ($P=10^{-5}$) con una mediana de tiempo desde el TAPH hasta la recaída de 20 meses. La mediana de SG desde la recaída post-TAPH es de 6.6 años. Entre todos los pacientes trasplantados en RC, aquellos que recaen en los dos primeros años del TAPH presentan una marcada reducción de la SG respecto a los que no recaen o lo hacen más adelante (*HR* 11.57 para la 1ª RC y *HR* 6.8 para las subsiguientes RCs). La ausencia de una RC en el mes 30 después del trasplante autólogo se asocia, así mismo, a una reducción de la supervivencia [*HR* 7.8 (95% CI 7.5-8.1; $P<10^{-5}$)].

Conclusiones: Hasta donde nosotros conocemos, este es el estudio que ofrece un mayor seguimiento en la evaluación de los enfermos con LF a los que se les ofrece un TAPH. El estado de la enfermedad en el momento de realizar el TAPH es la variable con mayor interés pronóstico en pacientes con LF. El TAPH realizado en RC es curativo en un porcentaje elevado de enfermos con LF,

alcanzando “plateaus” en las curvas de supervivencia. El pronóstico de los pacientes sometidos a un TAPH es mejor cuanto más pronto se realiza.

En los pacientes trasplantados como consolidación de la recaída, el haberse tratado con rituximab previamente al TAPH, no solo no compromete la eficacia del TAPH, sino que parecen tener efectos sinérgicos. La intensificación con un TAPH no compromete la posibilidad de rescatar ni la supervivencia desde la recaída de los enfermos que recaen tras el mismo. Sin embargo, tanto la calidad de la respuesta como el momento en el que se ofrece a los pacientes la intensificación con TAPH son factores determinantes en la incidencia de las recaídas. Los pacientes que recaen durante los primeros 24 meses del TAPH presentan un pronóstico muy malo y deberían ser incluidos en estudios clínicos y biológicos prospectivos. La incidencia de segundas neoplasias en pacientes con LF sometidos a TAPH no parece superior a la de los enfermos con linfoma que no son trasplantados. Nuevos “end points” terapéuticos como la CR 30 o la PFS 24, que tienen un valor reconocido evaluando el tratamiento de inducción o de mantenimiento con rituximab en el LF, también pueden ser utilizados en la evaluación de la eficacia del TAPH en el LF.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS.

1. AP: Anatomía Patológica.
2. BEAC: Carmustina, Etopósido, Citarabina y Ciclofosfamida.
3. BEAM: Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalán.
4. CBV: Carmustina, Ciclofosfamida y Etopósido.
5. CHOP: Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina y Prednisona.
6. CHVP: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Teniposido y Prednisolona.
7. CMV: Citomegalovirus.
8. CRC: Casi Respuesta Completa.
9. CR 30: Respuesta Completa al mes 30.
10. Cy: Ciclofosfamida.
11. CPH: Células Precursoras Hematopoyéticas.
12. ECOG: Escala *del Eastern Cooperative Oncology Group*
13. EE: Enfermedad Estable
14. EH: Enfermedad de Hodgkin
15. EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped.
16. ECR: Ensayo Clínico Randomizado.
17. EMR: Enfermedad mínima residual.
18. EP: Enfermedad Progresiva.
19. EVOH: Enfermedad Venó-oclusiva Hepática.
20. FISH: Hibridación Fluorescente In Situ.

-
21. FLASH: *Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis*.
 22. FLIPI: Índice Pronóstico para el Linfoma Folicular.
 23. G-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas.
 24. GELA: *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*
 25. GELF: *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*.
 26. GELTAMO: Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea.
 27. GOELAMS: *Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies aiguës et Autres Maladies du Sang*.
 28. HR: *Hazard Ratio*.
 29. IC: Intervalo de Confianza.
 30. ICT: Irradiación Corporal Total.
 31. IF: Inmunofenotipo.
 32. IP: Índice Pronóstico.
 33. LAL: Leucemia aguda linfoblástica
 34. LBCG: Linfoma B Difuso de Células Grandes.
 35. LDH: Enzima Lactato Deshidrogena.
 36. LF: Linfoma Folicular.
 37. LLC: Leucemia Linfática Crónica.
 38. LMA: Leucemia Mieloide Aguda.
 39. LMC: Leucemia Mieloide Crónica.
 40. LNH: Linfoma no Hodgkin
 41. MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial.
 42. MM: Mieloma Múltiple.

-
43. MNR: Mortalidad no relacionada.
 44. MO: Médula Ósea.
 45. MR: Mantenimiento con Rituximab.
 46. PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa.
 47. PET: Tomografía por Emisión de Positrones.
 48. QT: Quimioterapia.
 49. R: Rituximab.
 50. RB: Rituximab-Bendamustina.
 51. R.E.A.L: Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms.
 52. RG: Respuesta Global.
 53. RM: Respuesta Molecular.
 54. RP: Respuesta Parcial.
 55. SEER: Instituto Nacional del Cáncer de vigilancia, epidemiología y resultados finales de Estados Unidos.
 56. SMD: Síndrome Mielodisplásico.
 57. SLE: Supervivencia Libre de Evento.
 58. SLP: Supervivencia Libre de Progresión.
 59. SLP 24: Supervivencia Libre de Progresión a los 24 meses del TAPH.
 60. SG: Supervivencia Global
 61. SPP: Supervivencia Postprogresión.
 62. SPD: Producto de los diámetros mayores.
 63. TAC: Tomografía Axial Computarizada.

64. TPP: Tiempo Para la Progresión.

65. VHB: Virus de la Hepatitis B

66. VHC: Virus de la Hepatitis C

“Estudia el pasado si quieres pronosticar el futuro”.

Confucio

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

1. Linfoma folicular: una entidad con una prolongada historia natural con múltiples tratamientos de rescate efectivos.

1.1. Historia natural del Linfoma Folicular.

El LF es, a nivel global, el linfoma indolente más frecuente, y el segundo subtipo de linfomas no Hodgkin (LNH) más común [1]. Se caracteriza por presentar un curso clínico indolente y una historia natural prolongada, que se ve incrementada por la disponibilidad de múltiples líneas rescates terapéuticos eficaces. Aun así, las sucesivas recaídas alcanzan de forma progresiva un menor número de respuestas, de menor calidad y también de menor duración.[2]. Su desarrollo es característico en personas de edad media avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años, y es extremadamente infrecuente en jóvenes de menos de 20 años. Es habitual la afectación linfadenopática, la infiltración de la médula ósea (MO) y la esplenomegalia; e infrecuente la afectación extranodal. La presencia de síntomas B es poco común.

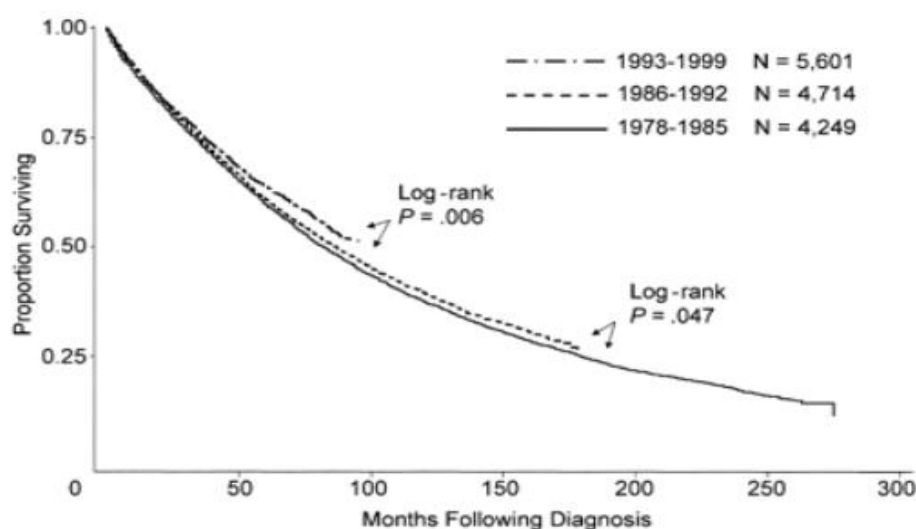
El LF tiene riesgo de transformación a formas histológicas más agresivas, en su mayoría a linfoma B difuso de células grandes (LBCG). Aproximadamente, la tasa de riesgo es del 3% anual, llegando a transformarse un 20% de los pacientes a los 5 años y un 30% a los 10 años de seguimiento [3] [4] [5] [6] [7].

Este hecho empeora drásticamente el pronóstico de los pacientes con LF, a pesar del uso de estrategias terapéuticas más agresivas. El riesgo de transformación está asociado a la rápida progresión de las adenopatías, a la afectación extranodal, a la aparición de síntomas B y a la elevación de las cifras de LDH [7]. Este riesgo, también se relaciona con la emergencia de nuevas alteraciones citogenéticas secundarias como la trisomía 7, la trisomía 12, alteraciones en el brazo largo del cromosoma 1 y en el brazo corto del cromosoma 17 y moleculares, como son c-MYC o p53, entre otras [8].

Hasta hace una década se ha defendido que la historia natural del linfoma folicular era inamovible, con independencia del tratamiento ofrecido [9]. Sin embargo, estudios recientes que incluyen un gran número de pacientes con seguimientos prolongados, demuestran que la SG de los enfermos con LF ha mejorado de manera considerable, como consecuencia de la mejora de los tratamientos que reciben, incluyendo el TAPH. Se ha demostrado que el tratamiento inicial que se ofrece a los pacientes con LF es de gran importancia para su pronóstico [10-13]. El primer estudio que demostró un beneficio temporal en la supervivencia de los pacientes con LF analizó, de manera retrospectiva, a 15.684 pacientes con diagnóstico confirmado de LF entre los años 1978 y 1999 que habían sido registrados en la base de datos pública del programa del Instituto Nacional del Cáncer de vigilancia, epidemiología y resultados finales de Estados Unidos (SEER) [11]. La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados entre los años 1978 y 1985 (n=4.249), entre 1986 y 1992 (n=4.714) y entre 1993 y 1999 (n=5.601) fue respectivamente de 82 meses, 87 meses y no alcanzada para el

último grupo, como recoge la figura 2. La mejoría en la SG más destacable se produjo en el subgrupo de pacientes menores de 60 años con estadio avanzado, que son los que recibieron terapias más agresivas, incluyendo el TAPH.

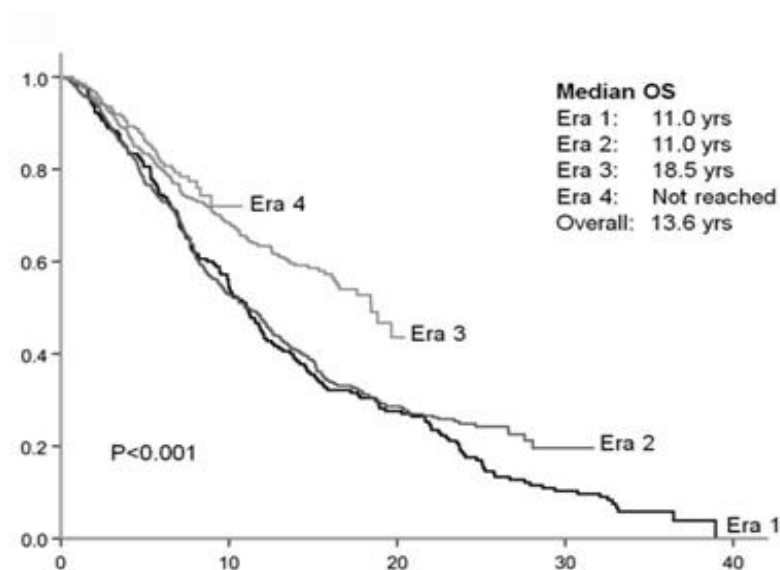
Figura 2. SG en función de la era diagnóstica [11].



En el año 1993 se publicó la experiencia de la Universidad de Stanford. En este estudio, de manera retrospectiva, se analizó la evolución de un total de 1.021 pacientes diagnosticados de LF entre los años 1960 y 1975. La mediana de SG alcanzada estuvo entre 8 y 10 años con independencia del año del diagnóstico y del tratamiento recibido [9]. Recientemente se ha realizado una actualización del estudio extendiendo el periodo diagnóstico hasta el año 2003 y, con este seguimiento considerablemente mayor, se evaluaron un total 1.334 pacientes diagnosticados y tratados de LF entre los años 1960 y 2003 [13]. Se categorizaron a los pacientes de acuerdo a cuatro épocas que reflejan las diferentes estrategias terapéuticas ofrecidas a los pacientes: en la era 1 o “preantraciclina” (1960-1975)

se incluyeron 180 pacientes, en la era 2 o “antraciclina (1976-1986)” a 426 pacientes, en la era 3 o “análogos de las purinas” (1987-1996) a 471 enfermos y en la era 4 o “Rituximab” a 257 pacientes. Con unas medianas de seguimiento de 11.1 años, 8.6 años, 7.3 años y 6.6 años respectivamente, se observó un marcado y significativo beneficio en la SG entre las diferentes épocas; siendo la mediana de SG de 11 años en las eras 1 y 2, de 18,5 años en la era 3 y todavía no alcanzada en la era 4. La SG a los 10 años del seguimiento fue del 54% de los pacientes en las eras 1 y 2, del 68% en la era 3, y del 73% en la 4, como refleja la figura 3 [13].

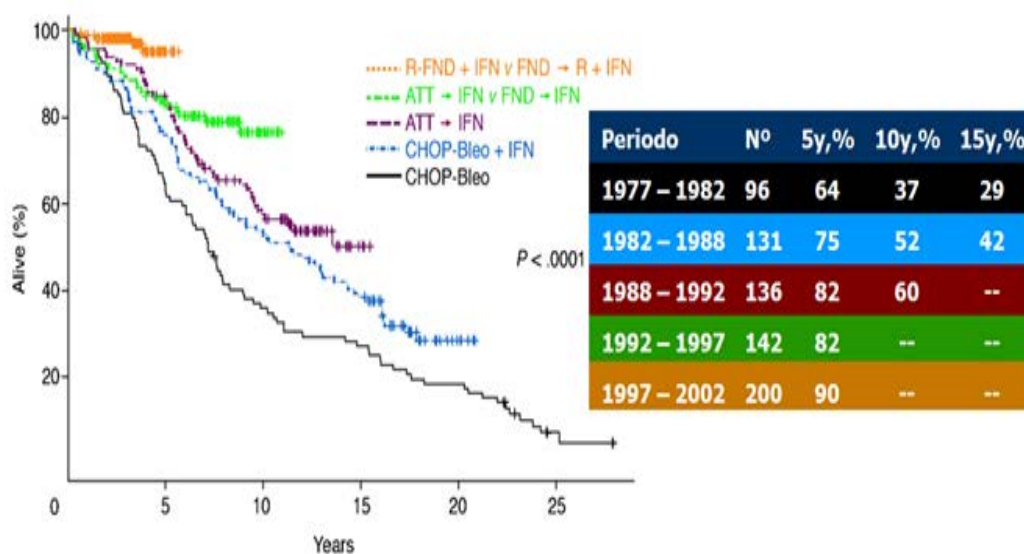
Figura 3. SG según la era del diagnóstico [13].



Otro gran estudio comunicó la experiencia de la Universidad de Texas a partir del análisis de cinco ensayos clínicos secuenciales, dos de ellos randomizados, que incluyeron un total de 580 pacientes tratados de LF estadio IV entre los años 1972 y 2002. Este estudio concluye que, con un tiempo de

seguimiento de 7 años para el estudio más reciente y de 30 años para el más antiguo, existe un beneficio progresivo en los enfermos tratados más recientemente tanto en la SG, que mejoró; siendo la SG estimada a los 5 años del 64% en el primer periodo y del 90% en el último, reflejado en la figura 4; como en la SLP, siendo la SLP estimada a los 5 años del 29% en el primer periodo y del 60% en el último, respectivamente. También se demostró un beneficio en el TPP atribuible plenamente al uso de tratamientos de primera línea más eficaces. Por primera vez se constató la emergencia de un “plateau” en la SLP a partir de los 8-10 años de seguimiento, sugiriendo que el LF es una neoplasia curable [12].

Figura 4. SG según era de tratamiento [12].



Son frecuentes los estudios que demuestran que una mejor respuesta al tratamiento de primera línea en el LF se traduce, sin duda alguna, en una mejor supervivencia [12, 14-16]. El estudio que realizó el *Groupe d'Etude des Lymphomes de*

l'Adulte (GELF 86) [16] analizó a 536 pacientes con LF y demostró, con una mediana de seguimiento de casi 15 años, que aquellos enfermos que alcanzaron una RC tras el tratamiento de primera línea (CHVP +/- interferón), un total 194 pacientes (el 45% del total), tuvieron de manera significativa una mayor SG que aquellos que solamente alcanzaron RP (72% frente a 42%, $P<0.001$). Sin embargo, apenas existen estudios que confirmen estos resultados en pacientes tratados en la era de la inmunoterapia, ni evaluando el papel del TAPH tras alcanzar dicha respuesta, donde también se ha demostrado que la profundidad de la respuesta medida a través de la enfermedad mínima residual (EMR) tiene impacto en la supervivencia de los pacientes [17, 18].

1.2. ¿Es la Supervivencia Global (SG) un adecuado "end point" terapéutico?

En oncohematología los Ensayos Clínicos Randomizados (ECR) son el mejor método para evaluar los beneficios de un determinado tratamiento.

La SG es la medida de supervivencia considerada "estándar" en los EC para evaluar el impacto pronóstico de una determinada estrategia terapéutica, ya que se le supone ser la medida que refleja la mayor relevancia clínica. Sin embargo, la obtención de beneficios en la SG precisa de estudios con un gran número de enfermos y largos periodos de seguimiento [19]. El papel de la SG para evaluar la eficacia de un tratamiento es todavía más cuestionada en aquellas enfermedades con una larga historia natural en las que se dispone de múltiples tratamientos de rescate que implican una mejora en la supervivencia de los enfermos [19]. En estas

enfermedades, son necesario tiempos de seguimiento muy prolongados para detectar pequeños beneficios en la SG. Si sólo aceptamos las opciones terapéuticas que consigan beneficios en términos de SG, la disponibilidad de tratamientos que pueden ser altamente eficaces se verá retrasada. [19-21]. De esta manera, en enfermedades con historias naturales prolongadas en las que se dispone de multitud de tratamientos de rescate, como son el carcinoma de colón metastásico, el mieloma múltiple o el linfoma folicular entre otras, la heterogeneidad y la ausencia de control en los tratamientos de rescate empleados tras la progresión, hacen muy complicado evaluar la eficacia del tratamiento original (el randomizado) en función de la SG [22]

A modo de ejemplo, si consideramos la SG como el sumatorio de la Supervivencia Libre de progresión (SLP) y la Supervivencia Post-progresión (SPP) para un determinado ensayo, en el que el valor de la P para obtener beneficios en la SLP sea de 0.001, habría más del 90% de posibilidades de obtener beneficios en la SG si la mediana de SPP fuera de 2 meses; pero menos del 20% si la mediana de SPP fuera de 20 meses. De la misma manera, en un ensayo en el que se necesitan 280 pacientes para detectar una diferencia de 3 meses en la SLP de una enfermedad, serían necesarios 350 pacientes para detectar los mismos beneficios en la SG cuando la SPP fuese 2 y la friolera de 2440 pacientes si la SPP fuese 24 meses [23]

En conclusión, es sensato pensar que para las enfermedades en las que la SPP es corta, probablemente menos de 6 meses, la SG es un “end point” de

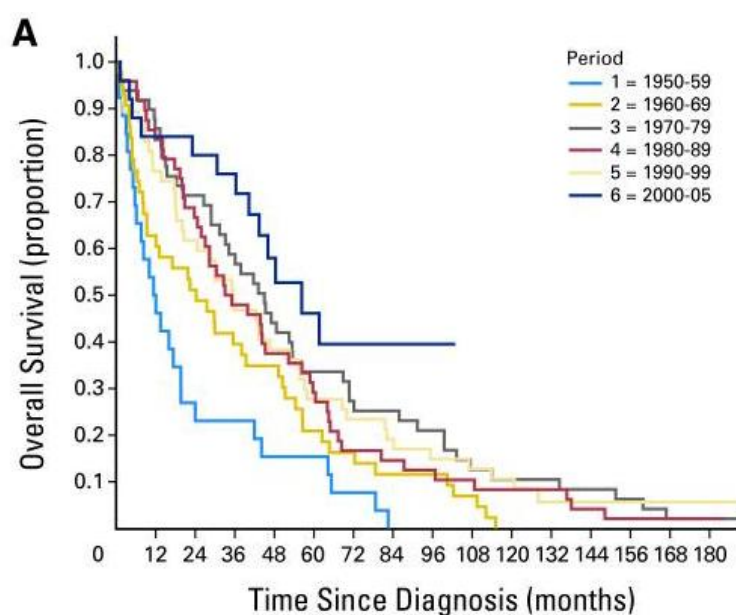
estudio razonable; sin embargo, no lo será en aquellas enfermedades con largas SPP [23]. La SLP o el Tiempo para la Progresión (TPP), son medidas directas del efecto que el tratamiento ofrecido ejerce sobre el tumor sin verse afectado por los tratamientos de rescate [20] [19] y son considerados “end points” adecuados para enfermedades con una larga historia natural con múltiples tratamientos de rescate como lo es el LF. Desgraciadamente, el uso de subrogados de la SG como “end point” de los tratamientos continua generando controversias entre algunos de los líderes de opinión. Actualmente, los expertos en Linfoma Folicular consideran el uso de la SLP como un “end point” terapéutico, pero sólo en el escenario de la inmunoterapia en el tratamiento de inducción del LF. De hecho, en el estudio que evaluó el índice pronóstico para el LF en la era del rituximab, FLIPI II [24], ya consideró la SLP como el “end point” primario del estudio. Más recientemente, los expertos en LF pertenecientes al grupo *Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis* (FLASH) han desarrollado un metanálisis incluyendo 3.837 enfermos con LF tratados en inducción con quimio o inmunoterapia, o en mantenimiento con rituximab, en el que establecen que la persistencia de la RC al mes 30 (CR30) es un adecuado “end point” surrogado de la SG en estos pacientes tratados en primera línea; apoyando su uso para acelerar el desarrollo terapéutico [25]. Sorprendentemente, ni la SLP ni ningún otro subrogado de la SG ha sido considerado para evaluar la eficacia del TAPH en el LF.

1.3. El Mieloma Múltiple como ejemplo.

En el Mieloma Múltiple (MM), de manera similar a lo que ocurre en el LF, el uso del TAPH como tratamiento de intensificación tras la primera línea ha sido cuestionado porque los estudios disponibles que evalúan el TAPH no demostraban beneficios en la SG frente a la quimioterapia sola [26]. A pesar de que el MM sigue considerándose una enfermedad incurable, los tratamientos intensificados [27] pueden curar a un número de pacientes cada vez mayor, como consecuencia de la aparición de tratamientos progresivamente más eficaces [28-30].

Existen dos grandes estudios retrospectivos recientes que han estudiado pacientes diagnosticados y tratados de mieloma múltiple, uno de ellos incluye 773 pacientes diagnosticados entre los años 1950 y 2005 en Malmö (Suecia)[30], y el otro incluye un total de 10.549 enfermos diagnosticados en Europa y América del Norte entre los años 1982 y 2002[28]. Estos estudios han demostrado que el beneficio en la SG a lo largo del tiempo, era mucho mayor en los pacientes jóvenes y, por lo tanto, la edad es considerada un factor de riesgo de mortalidad temprana. La justificación de estos datos puede deberse a que los pacientes jóvenes, a diferencia de los mayores, accedieron a programas de intensificación con TAPH (Figura 1).

Figura 1. SG en pacientes menores de 65 años (n=242)[30]



Con la llegada TAPH se ha introducido el concepto de Respuesta Completa (RC) en el MM, y se ha aceptado su valor pronóstico [31]. Ya existe una sólida evidencia que muestra una asociación entre la calidad de la respuesta alcanzada y la evolución a largo plazo de los pacientes, incluyendo una asociación directa entre la RC, la SLP y la SG [29, 32-36]. El estudio multicéntrico del Grupo Español de Mieloma [36] en un total 244 pacientes con una mediana de seguimiento de 153 meses, demostró diferencias significativas en la SG y en la SLP en función del estado de la enfermedad tras el TAPH.

En conclusión, con tiempos de seguimientos lo suficientemente prolongados se ha demostrado como en los pacientes con MM el porcentaje de respuestas completas y los beneficios obtenidos en términos de SLP o TTP pueden ser “end points” subrogados de la SG.

2. Características generales del linfoma folicular.

El LF es un linfoma constituido por células del centro germinal folicular (centrocitos y centroblastos) que, por lo menos de manera parcial, tienen un patrón de crecimiento folicular. Puede considerarse el prototipo de los linfomas indolentes, que son aquellos linfomas de crecimiento lento y que raramente producen invasión a tejidos no linfoides [37, 38].

2.1. Morfología, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular.

Desde el punto de vista morfológico, en la mayoría de los LF se observan dos tipos de células linfoides B, unas de núcleo irregular y hendido con cromatina densa y de pequeño o mediano tamaño llamadas centrocitos, y otras de núcleo no hendido y de mayor tamaño llamadas centroblastos. Estas células se encuentran entremezcladas con otras de estirpe no maligno, como son las células T, las células dendríticas y los macrófagos [39]. La clasificación OMS se propone la división en grados 1, 2 y 3 (3A y 3B) en función del número de centroblastos encontrados por campo[40] El grado 3B se considera un linfoma agresivo y se trata como tal.

A nivel inmunofenotípico, las células tumorales del LF suelen expresar inmunoglobulina de superficie, en la mayor parte Ig M. Expresan también antígenos de diferenciación linfoide como CD19, CD20, CD22 y CD79b. La mayoría son positivas para el CD10 y ocasionalmente pueden serlo para CD 23; y

son negativas para CD45, CD43 y CD11 citoplasmáticas. En raras ocasiones se ha observado positividad para CD5.

Respecto al estudio genético y molecular, en torno al 85% de los pacientes con LF presentan la translocación recíproca $t(14,18)(q32;q21)$. Esta translocación yuxtapone el oncogén BCL2 en 18q21 con los locus IgH en 14q32m lo que genera una sobreexpresión de la proteína antiapóptica BCL2; que se considera un sello molecular distintivo de la enfermedad. No obstante, esta translocación no es ni necesaria ni suficiente para establecer el diagnóstico de LF; de hecho, está ausente en un 15% de los LF y está presente en aproximadamente el 20-30% de los LBCG variante centro germinal (CGB) [41].

2.2. Epidemiología.

El linfoma folicular es el prototipo de linfoma indolente más frecuente, supone aproximadamente el 20% de los LNH en EEUU y Europa, y el 70% del total de los linfomas indolentes [1]. Existen escasos estudios epidemiológicos a nivel mundial, siendo prácticamente inexistentes en España. En el año 2013 el Instituto Catalán de Oncología estudió la incidencia de neoplasias linfoproliferativas en su área de referencia entre los años 2000 y 2009, donde se diagnosticaron una media de 74 linfomas por año. El linfoma más frecuente fue el LBCG seguido del LF. El ratio en relación al sexo es de 1.2:1 a favor del sexo femenino [42].

2.3. Diagnóstico y estadiaje.

El diagnóstico definitivo de LF se establece con el estudio anatomopatológico de una biopsia ganglionar. La biopsia de médula ósea es un procedimiento de rutina en el estudio de extensión, y en el aspirado se aplicarán las técnicas de citometría de flujo, citogenética, FISH o biología molecular. El sistema de estadificación clínico-patológico de Ann Arbor diseñado en 1971 y modificado en 1989 en la conferencia de Costwold, continúa siendo útil para determinar la extensión de los LNH (anexo 4).

Durante muchos años, la técnica de imagen de referencia para valorar la extensión de los linfomas ha sido la tomografía axial computarizada (TAC) [43]. Sin embargo, muy recientemente, en el “12th International Conference on Malignant Lymphoma” se ha aprobado el empleo de la tomografía de emisión de positrones (PET) para el estadiaje y la evaluación de la respuesta en aquellos linfomas con avidéz por la 18F flurodeoxiglucosa [44] [45] tanto en la práctica clínica diaria como en los ensayos clínicos.

2.4. Pronóstico. Índices pronósticos actuales en el Linfoma Folicular.

A lo largo de la historia son varios los índices pronósticos (IP) que han sido propuestos para la valoración del LF [46] [47] [48]. Varios análisis retrospectivos sugerían que el Índice Pronóstico Internacional (IPI), diseñado inicialmente para los LNH agresivos, también podría ser utilizado en los LNH

indolentes [49] [50]. Sin embargo, el IPI no fue diseñado para investigar los factores pronósticos asociados al LF y, además, muy pocos pacientes con LF, entre el 10 y el 15%, se clasifican en la categoría de alto riesgo. No ha sido hasta la creación de los Índices Pronósticos Internacionales para el Linfoma Folicular (FLIPI y FLIPI 2)[24, 51, 52] que se ha podido validar y estandarizar la utilización de una escala pronóstica adecuada para el LF. En la actualidad ya se sabe que las dos mejores medidas para establecer el pronóstico del LF son los índices FLIPI y FLIPI 2 y la valoración del grado histológico (1, 2, 3a y 3b) [53].

El índice pronóstico FLIPI se elaboró mediante un estudio retrospectivo que incluyó un total de 4.107 pacientes diagnosticados de LF entre los años 1985 y 1992 con una mediana de seguimiento de 7,5 años [52]. En el análisis estadístico fueron cinco las variables independientes predictivas de una menor SG: edad mayor de 60 años, hemoglobina (Hb) inferior a 12 gr/dl, LDH elevada, estadio Ann Arbor III/IV y la presencia de más de 4 áreas nodales afectadas. En función de la presencia de más o menos factores se definieron tres grupos pronósticos: “bajo riesgo” cuando ningún factor estaba presente (36% del total de pacientes), “riesgo intermedio” cuando estaban presentes 1 ó 2 factores (33% de los pacientes) y “alto riesgo” ante la presencia de 3 o más factores (27% del total). La mediana de SG en la era pre-rituximab según el grupo de riesgo bajo, intermedio, o alto fue de 71, 51 y 36 meses respectivamente. En el año 2009 se definió el índice pronóstico FLIPI 2 [24] con el propósito de encontrar un sistema que fuese altamente predictivo para aquellos pacientes tratados con rituximab. Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 942 enfermos diagnosticados y tratados de LF

entre enero de 2003 y mayo de 2005, y se evaluaron parámetros que no pudieron ser estudiados en el estudio retrospectivo que elaboró el FLIPI 1 [52]. Se consideró como objetivo primario la SLP en lugar de la SG [54]. Fueron cinco las variables independientes que en el análisis estadístico resultaron predictivas de una peor SLP: diámetro máximo de algún ganglio mayor de 6 cm, infiltración de la MO, edad mayor de 60 años, Hb inferior a 12 gr/dl y Beta₂ microglobulina elevada. Este nuevo índice definió tres grupos pronósticos en función del número de factores presentes: “bajo riesgo” cuando no había factores, “riesgo intermedio” ante la presencia de 1 ó 2 factores y “alto riesgo” con 3 o más factores presentes. La SLP estimada a los 5 años de seguimiento según el grupo de riesgo bajo, intermedio, o alto fue del 79,5%, 51% y 18% respectivamente.

Las características del microambiente celular y la biología del LF tienen una gran importancia en el comportamiento, evolución y pronóstico de los pacientes con LF, pero este es un terreno que todavía está pendiente de un estudio en profundidad [55] [56] [57] [58].

3. Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH).

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es el procedimiento por el que los pacientes reciben gran cantidad de quimioterapia para el tratamiento del tumor, asociada o no a la irradiación corporal total (ICT) como tratamiento de acondicionamiento [59], seguido de la administración de células madre hematopoyéticas del propio enfermo, para restablecer la mielopoyesis deprimida tras el tratamiento quimioterápico. Su objetivo es erradicar la enfermedad hematológica. Es una herramienta que prolonga la supervivencia de los enfermos, y, que incluso, ha conseguido la curación en un subgrupo de pacientes en el caso del linfoma folicular.

La sangre periférica (SP) es actualmente la fuente preferida de células hematopoyéticas, su ventaja fundamental respecto a las células obtenidas de la MO es una recuperación de la función hematológica más rápida, con la consiguiente disminución de las complicaciones y de los tiempos de hospitalización [60], así como una menor mortalidad relacionada con el trasplante [61] [62]. El número de células CD34+ que se administran en el trasplante es un índice de la potencialidad del injerto. Muchos grupos consideran que la dosis óptima para una reconstitución hematopoyética rápida tras el autotrasplante es entre 2 y 4 x 10⁶ células CD34+/kg de peso; así mismo, se sabe que la dosis mínima que asegura el objetivo terapéutico es de al menos 1 x 10⁶ células CD34+/kg de peso [63]. La mejor terapia movilizadora de células hematopoyéticas es aquella que nos permita conseguir un adecuado número de

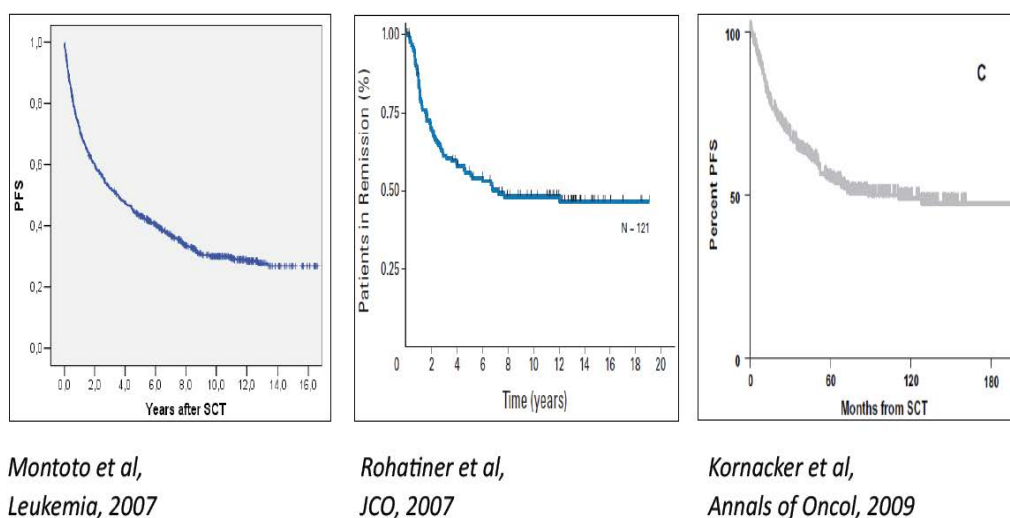
células CD34+ con el menor número de leucoaféresis posible [64]. Las estrategias habituales de movilización de células a lo largo de la historia han sido la combinación de Ciclofosfamida con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) [65], o la combinación de tratamientos de segunda línea ampliamente conocidos como ESHAP o Dexametasona-BEAM con G-CSF [66].

El purgado de los progenitores hematopoyéticos consiste en la eliminación selectiva de subpoblaciones celulares específicas que alteran su capacidad linfoproliferativa, respetando al máximo la integridad del resto de las células. Los métodos de purgado más habituales en el LF son los inmunológicos con anticuerpos monoclonales (selección positiva/negativa de CD19 y CD34). Este procedimiento puede combinarse con un purgado “in vivo”. Este purgado puede ser beneficioso en aquellos pacientes en los que el producto inicial contiene células malignas evaluadas mediante PCR [67] [68]. No obstante, el beneficio teórico del purgado en la supervivencia de los enfermos es controvertido [69, 70].

4. Tratamiento del linfoma folicular.

El LF se considera una enfermedad incurable, sin embargo, cuando se usan tratamientos intensificados con TAPH se logran remisiones duraderas que muestran la aparición de “plateaus” a largo tiempo en las curvas de supervivencia, como muestra la figura 5 [71] [72] [73] [74] [70].

Figura 5. Curvas de supervivencia en pacientes con LF que han recibido TAPH [71] [72] [73].



4.1. Tratamiento de los estadios localizados.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con LF se diagnostican en estadios tempranos y localizados de la enfermedad[75]. Se consideran estadios tempranos aquellos que se encuentran en estadio I-II de Ann Arbor. Hay algunos casos en los que, a pesar de tratarse de un estadio II, presentan por ejemplo más

de tres áreas ganglionares afectas o masa bulky abdominal y se encuadran dentro de los estadios avanzados.

En estos pacientes con LF localizado, la mayor experiencia terapéutica se centra en el empleo de la radioterapia (RT). Los estudios más sólidos, que han incluido más de 200 pacientes y tienen seguimientos largos, concluyen que la SG estimada a los 10 años es del 60-65% de los pacientes y que la SLP es del 40-50%; siendo las recaídas prácticamente inexistentes a partir de los 10 años [76, 77]. La combinación de radioterapia junto a la quimioterapia en el manejo de estos pacientes ha sido muy poco estudiada. En un estudio prospectivo no randomizado, 102 pacientes diagnosticados de LF localizado entre los años 1984 y 1992 y que presentaban masa bulky mayor de 5 cm, LDH elevada o afectación extranodal; se trataron con 10 ciclos de QT adaptada (COP-Bleo o CHOP-Bleo) asociada a la RT (30-40 Gy). La SG estimada a los 10 años fue del 82% de los pacientes y la SLP del 76% [78]; estos resultados fueron sustancialmente mejores que los obtenidos con RT sola. No existe ninguna experiencia hasta el momento actual con el uso del rituximab en monoterapia ni en asociación con quimioterapia o radioterapia en estos enfermos.

4.2. Tratamiento de los estadios avanzados.

El linfoma folicular es diagnosticado, en la mayoría de los pacientes, en estadios avanzados de la enfermedad. En los pacientes asintomáticos y sin criterios de riesgo (ver tabla 3) existen dudas respecto al momento adecuado de

inicio del tratamiento; es cuestionable si se debe iniciar el tratamiento de inmediato o realizar una “abstención terapéutica” y esperar a la eventual progresión de la enfermedad. Existen estudios prospectivos randomizados, previos a la era de la inmunoterapia, que no demostraron mejoría en términos de SG en los pacientes que recibieron tratamiento inmediato tras el diagnóstico, frente a los pacientes que recibieron tratamiento diferido [79] [80] [81]. Existe únicamente un ensayo clínico randomizado fase III que incluye 339 pacientes con LF avanzado con baja carga tumoral y asintomáticos, que compara el manejo inicial entre: observación, tratamiento de inducción con rituximab (4 dosis), y tratamiento de inducción con rituximab (4 dosis) acompañado de mantenimiento (12 dosis bimensuales adicionales). Aquellos pacientes incluidos en los grupos que recibieron rituximab permanecieron más tiempo sin necesitar un nuevo tratamiento, el 88% de los pacientes que recibieron mantenimiento no precisaron añadir ningún tratamiento en los siguientes tres años, frente al 46% de los pacientes que fueron sometidos a observación, mejorando así la calidad de vida de los enfermos [82].

En la actualidad, los criterios más utilizados para definir a los enfermos de bajo riesgo o “baja masa tumoral” son los criterios establecidos por el Grupo GELF y que aparecen recogidos en la tabla 1 [83] [80].

Tabla 1. Definición de “masa tumoral” en el LF según los criterios GELF.

Nódulo o masa tumoral extraganglionar con diámetro > 7 cm.
Afectación de 3 o más regiones ganglionares, cada una con un diámetro > 3 cm.
Presencia de cualquier síntoma sistémico o síntoma B.
Esplenomegalia con el borde inferior por debajo de la línea umbilical.
Síndrome de compresión (uretral, orbital, gastrointestinal, etc)
Derrame pleural o líquido peritoneal seroso (independientemente de su contenido celular)
Fase leucémica (con más de 5×10^9 /L células circulantes malignas)
Citopenias (neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$, plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$)

La presencia de síntomas asociados al linfoma y medidos, por ejemplo, por los criterios GELF, es el criterio fundamental para el inicio del tratamiento de los pacientes. Actualmente, el tratamiento de elección en aquellos pacientes sintomáticos es la inmunquimioterapia, puesto que existen múltiples estudios prospectivos randomizados fase III, recogidos en la tabla 2, que demuestran un beneficio en las respuestas globales (RG), SG y SLP cuando se añade Rituximab a la QT convencional.

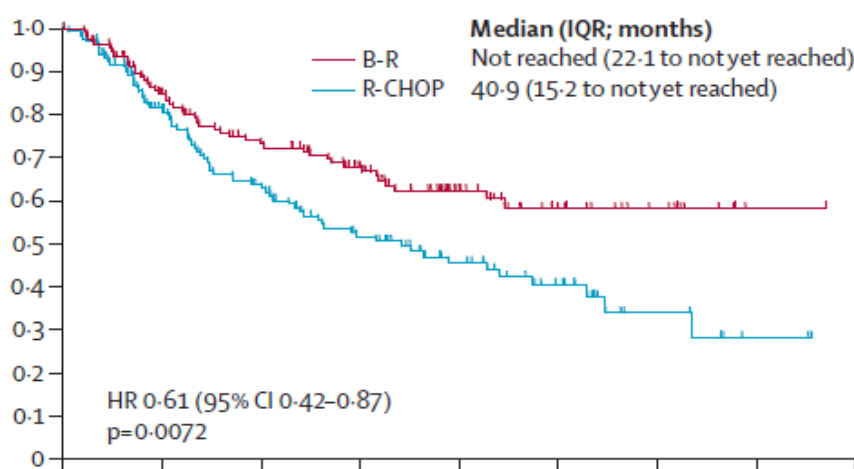
Tabla 2. Estudios randomizados fase III que evalúan la inclusión del Rituximab en primera línea.

ESTUDIO	Mediana de seguimiento	Resultados: R-QT vs QT
CVP vs R-CVP [84]	53 meses	RG: 81% vs 57%
		TPP: 34 vs 15 meses
		SG a 4 años: 83% vs 77 %
CHOP vs R-CHOP [85]	24 meses	RG: 96% vs 90%
		SLP a 2 años: 84% vs 63%
		SG a 4 años : 90% vs 81%
MCP vs R-MCP [86]	47 meses	RG: 92% vs 75%
		TPP: NA vs 26 meses
		SG a 4 años: 87% vs 74%
CHVP +IF vs R-CHVP+IF [14]	60 meses	RG: 94 VS 85%
		SLP a 5 años: 53% vs 37%
		SG a 5 años: 84% vs 79% * p>0.05
RG: respuestas globales, TPP: tiempo para progresión, SLP: supervivencia libre de evento, SG: supervivencia global.		

En la práctica clínica diaria, la combinación de rituximab con quimioterapia (Bendamustina, CHOP, CVP...) es considerado el estándar terapéutico de aquellos pacientes con LF en primera línea. Recientemente, se ha publicado los resultados de un EC multicéntrico fase III [87], que incluye a 279 pacientes con LF grado III o IV, donde los pacientes se randomizaron entre máximo de 6 ciclos de Rituximab-Bendamustina (RB) o de 6 ciclos de R-CHOP;

con una mediana de seguimiento de 45 meses, la SLP fue significativamente superior en el grupo RB frente al de R-CHOP, como refleja la figura 6; además, el grupo de RB tuvo una mejor tolerancia al tratamiento y menos efectos adversos. Sin embargo, no hubo beneficios en términos de SG.

Figura 6. SLP de los pacientes diagnosticados de LF (RB vs R-CHOP)[87]



En aquellos pacientes en los que no se pueda utilizar la quimioterapia como parte del tratamiento, el uso de rituximab como agente único es una alternativa válida [88].

4.3. Tratamiento post-inducción en los estadios avanzados.

Tras alcanzar respuesta con el tratamiento de inducción se deben usar opciones terapéuticas para prolongar dicha respuesta, entre ellas, destaca el mantenimiento con diferentes fármacos y la consolidación con TAPH. Hasta no

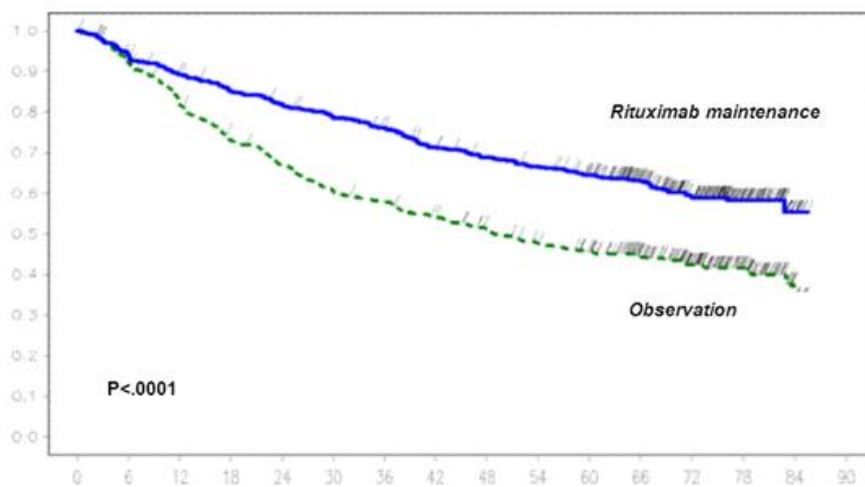
hace mucho tiempo, la única herramienta para intensificar la respuesta obtenida tras el tratamiento de inducción era el trasplante de progenitores hematopoyéticos, sin embargo, con la llegada del anticuerpo monoclonal anti CD20, su utilización se ha desvirtuado. Como se explicará más adelante, el TAPH en el LF no solo es útil en la era del rituximab, sino que puede obtener mejores resultados que la inmunoterapia, e incluso se le atribuyen efectos sinérgicos [89, 90]

4.3.1. Mantenimiento con rituximab u otras moléculas.

El tratamiento de mantenimiento con rituximab ha demostrado tener un beneficio adicional frente a la observación en términos de SLP pero no en la SG, tanto en los pacientes que han sido tratados inicialmente con QT sola [91] como en aquellos tratados con rituximab-QT [92] [93]. Además, el tratamiento con rituximab no tiene un impacto negativo en la eficacia de las terapias de rescate. Sin embargo no existe ningún estudio que compare el mantenimiento con rituximab frente a la intensificación con TAPH, que sería lo más ético ya que, como veremos posteriormente, el TAPH ha demostrado beneficios frente a la observación y/o mantenimiento con interferón en términos de SLP [18, 70, 94, 95]. En el estudio PRIMA [92] un total de 1.217 pacientes con LF que recibieron tratamiento de primera línea con R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Aquellos pacientes que alcanzaron RC o RP (n=1.019) se aleatorizaron a recibir tratamiento de mantenimiento con rituximab (MR) a dosis de 375 mg/m² cada dos meses durante dos años (n=505) frente a observación de la enfermedad (n=513). Con tres años de seguimiento el MR se asoció significativamente a una mejor SLP en aquellos

pacientes con LF que respondieron a R-QT. Recientemente se ha comunicado que dicho beneficio persiste tras 6 años de seguimiento (ver figura 7), sin producirse incrementos en las toxicidades a largo plazo y sin encontrarse diferencias estadísticas en las respuestas a los tratamientos de rescate entre aquellos pacientes que recibieron MR y los que no lo hicieron [96]. Sin embargo, el tratamiento de mantenimiento con rituximab no ha demostrado una mejoría en la SG.

Figura 7. Estudio PRIMA con 6 años de seguimiento. SLP del MR (línea azul) frente a la observación (línea verde)[96].

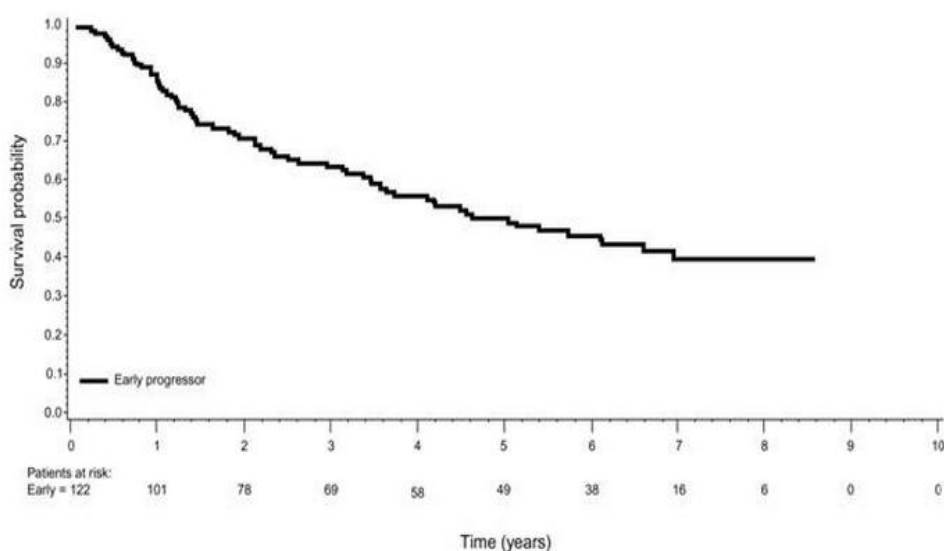


La duración óptima del tratamiento de mantenimiento con rituximab es desconocida [88].

A pesar de las mejorías en la supervivencia de los enfermos con LF debido a la realización de tratamientos de inducción basados en inmunoterapia y al

mantenimiento con rituximab, aproximadamente un 20% de los pacientes con LF recaen en los 24 primeros meses y, hasta un 40%, durante los primeros 6 años, como demuestran el ensayo clínico PRIMA [92] y otros trabajos [87, 97, 98]. Estos resultados sugieren que en estos pacientes sería necesario mejorar los tratamientos disponibles. Se ha presentado en el Congreso ASH 2013 un estudio [99] que incluyó a 588 pacientes con LF tratados en primera línea con R-CHOP. El 20% de los pacientes recayó en los dos primeros años tras el tratamiento (figura 8), siendo la SG a los 5 años del 90% de los pacientes en el grupo en el que la enfermedad no había progresado, frente al 50% de supervivencia en el grupo con recaída precoz. En dicho estudio, la LDH elevada, el ECOG, la presencia de síntomas B y la infiltración de la MO se asociaron, de forma significativa, con la recaída rápida.

Figura 8. SG de los pacientes que progresan en los 2 primeros años [99].



Otra molécula que se ha usado como terapia de consolidación es el radiofármaco ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin); un anticuerpo monoclonal recombinante murino tipo IgG 1 kappa que es específico para el antígeno CD20 de las células B marcado con la sustancia radioactiva itrio-90 (Y). El ECR FIT [100], que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento Zevalin, incluyó 414 pacientes con LF en estadios avanzados; demostró un incremento significativo de la SLP en el grupo de Zevalin frente a la observación, sin encontrarse diferencias significativas en la SG; si bien el grupo experimental también desarrolló mayor toxicidad hematológica. En el Congreso ASH 2013, el grupo español GELTAMO presentó un estudio fase II comparando el tratamiento de mantenimiento con rituximab frente a la consolidación con Zevalin en aquellos pacientes que habían respondido a R-CHOP. Los resultados preliminares, con un seguimiento de 37 meses, sugieren que el MR es superior a Zevalin en términos de SLP, sin encontrarse diferencias en la SG[101].

4.3.2. TAPH como terapia de consolidación en primera remisión.

En el linfoma folicular avanzado el uso del TAPH ha sido estudiado para prolongar la duración de la remisión e intentar la curación definitiva como terapia de consolidación tras la primera línea de tratamiento; más aún desde el creciente uso de la SP como fuente de células progenitoras, que ha disminuido drásticamente la toxicidad hematológica y la mortalidad relacionada con el TAPH [61] [62]. Hasta la fecha disponemos de cuatro ECR, solo uno de ellos en la era del rituximab, que evalúan el papel del TAPH como tratamiento de consolidación

tras el tratamiento de inducción en primera línea. Los resultados de 3 de estos estudios [18, 70, 94] confirman una mejoría significativa en la SLP en la rama de los pacientes intensificados con TAPH, sin encontrar diferencias significativas en términos de SG en ninguno de ellos (tabla 3).

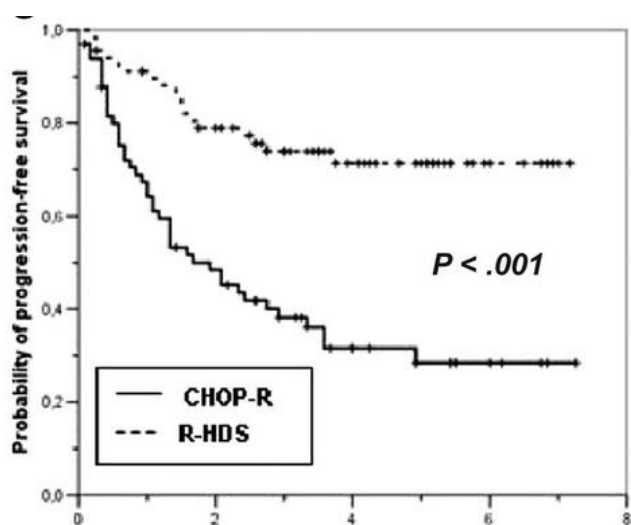
Tabla 3. Estudios randomizados fase III que evalúan el TAPH en 1ª RC.

Estudio	n	Mediana seguimiento	SLP *	P	SG	P
(Gyan, Foussard et al. 2009) 1.	166	9 años	64% vs. 34%	<.05	76% vs. 80%	NS
(Lenz, Dreyling et al. 2004) 2.	307	4 años	64% vs. 33%	<.05	ND	
(Sebban, Mounier et al. 2006) 3.	402	7,5 años	38% vs. 28%	<.11	70% vs. 71%	NS
(Ladetto, De Marco et al. 2008) 4.	136	4 años	61% vs. 20%	<.05	81% vs. 80%	NS
ND: no disponible. 1. CHVP x 6 + IF vs. VCAP + TAPH. 2. 6 x CHOP/MCP + IF vs. 6 x CHOP/MCP + TAPH. 3. CHVP x 12 + IF vs. CHOP x 4 + TAPH. 4. R-CHOP vs. R- TAPH.						

Gyan et al [70] (ver tabla 3), randomizó un total de 166 enfermos, todos ellos tratados en inducción con quimioterapia, a recibir mantenimiento con interferón frente a consolidación con TAPH, encontrando con una mediana de seguimiento de 9 años, diferencias significativas en términos de SLP, con la aparición de un “plateau” a partir de los 7 años de seguimiento en la rama de TAPH que indica que un importante número de pacientes con LF se curan. El primer trabajo que avalúo el papel del TAPH, en un total de 136 pacientes con

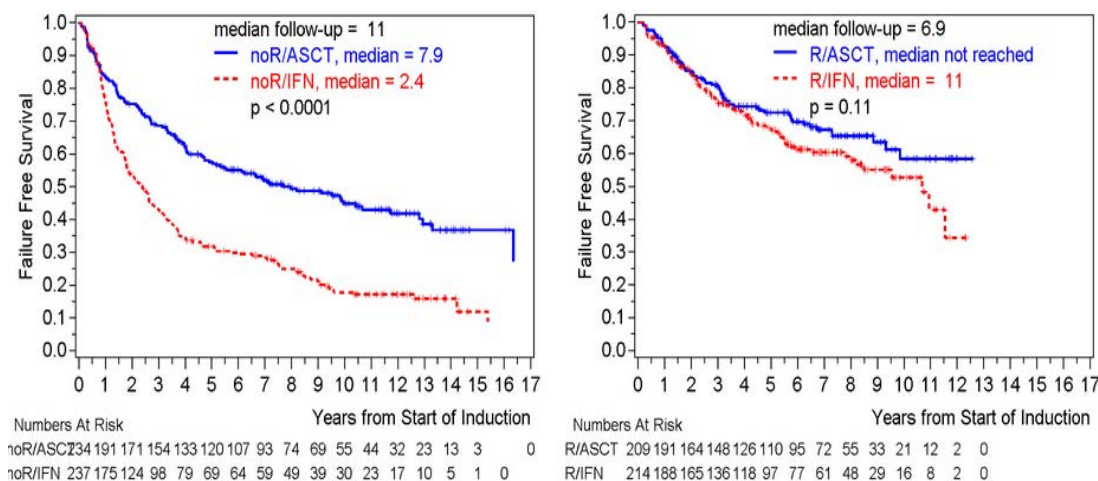
LF, en la era de la inmunoterapia ha sido el de Ladetto et al. [17, 18] (ver tabla 3), objetivándose, con una mediana de seguimiento de tan solo 4 años, diferencias dramáticas en la SLP a favor del grupo trasplantado (SLP estimada a los 4 años del 61% frente al 28%), aunque sin encontrarse diferencias en la SG (Figura 9). Además las remisiones moleculares alcanzadas fueron del 80% en el grupo trasplantado frente a sólo el 40% en el grupo control. Recientemente se ha comunicado una actualización de esta serie con una mediana de seguimiento de 9,5 años, en la que el beneficio del TAPH que consigue un mejor control de la enfermedad continúa sin traducirse en una mejoría en la SG. Aunque, probablemente como consecuencia del TAPH, aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta molecular, presentan un SG estimada a los 10 años del 80% frente al 47% en aquellos pacientes que no la alcanzaron. La SG estimada a los 10 años es del 70%, impensable años atrás en pacientes con LF [17].

Figura 9. SLP en función de intensificación con TAPH (línea superior) frente a observación, en pacientes previamente tratados con rituximab (línea inferior) [18].



Existe un único estudio además del de Ladetto et al, que evalúa el papel del TAPH como intensificación en primera línea en pacientes que han sido tratados en inducción con inmunoterapia, que fue presentado en el congreso ASH 2013 [95]. Un total de 942 pacientes que habían recibido MCP, CHOP o R-CHOP como tratamiento de inducción fueron randomizados a recibir tratamiento de mantenimiento con interferón frente a intensificación con TAPH. Con una mediana de seguimiento de 8,3 años, de nuevo el grupo de pacientes que fue intensificado con TAPH mostró beneficios en términos de SLP (SLP estimada a los 10 años en 51% frente al 32%) frente al mantenimiento con interferón. Sin embargo cuando se analizaron los pacientes por separado, en función de si habían recibido en inducción tratamiento con rituximab y quimioterapia o únicamente con quimioterapia, solamente los enfermos inducidos con CHOP o MCP y, que por tanto, no habían recibido rituximab, presentaron diferencias en la SLP; mientras que en el grupo que recibió R-CHOP en la inducción no se encontraron diferencias significativas en las curvas de SLP a favor de los enfermos sometidos a TAPH, aunque sí mostraron una tendencia ($P=0.11$). No obstante, hay que resaltar que la mediana de seguimientos de estos pacientes que habían recibido inmunoterapia con rituximab en la inducción sólo es de 6 años y que, aunque únicamente se observe una leve mejoría en la SLP a favor del grupo trasplantado, sí existe en dicho grupo un “plateau” de supervivencia a partir de los 10 años de seguimiento (figura 10).

Figura 10. SLP en el uso de QT+/-TAPH (izquierda) y de R-QT+/-TAPH (derecha) [95].



El estudio realizado por Sebban et al [102] (ver tabla 3), donde se randomizaron 402 enfermos a recibir 12 ciclos de quimioterapia tipo CHVP más mantenimiento con interferón frente a únicamente 4 ciclos de CHOP más consolidación TAPH, fue el único que no demostró diferencias significativas en términos de SLP a favor de los enfermos intensificados con TAPH, posiblemente porque el tratamiento con 4 ciclos de quimioterapia tipo CHOP previo al TAPH es insuficiente. También disponemos de dos metaanálisis [103, 104] que han demostrado un mayor beneficio en la SLP a favor del TAPH como terapia de consolidación frente a la quimioterapia y/o inmunquimioterapia sin TAPH, sin encontrarse diferencias en la SG, en la incidencia de segundas neoplasias ni en la mortalidad relacionada con el tratamiento.

4.4. Tratamiento de rescate.

La historia natural del LF con el tratamiento convencional consiste en recaídas recurrentes que alternan con periodos de remisión más cortos conforme avanza la enfermedad[2]. Tras la recaída, existen varias opciones terapéuticas con diferentes tasas de RC y toxicidades; resultando ser los tratamientos más activos frente al LF, en general, también los más tóxicos.

4.4.1. Tratamiento de inducción en la recaída.

Existe evidencia que confirma que el tratamiento con rituximab en aquellos pacientes que recaen y que han sido previamente tratados con este anticuerpo monoclonal, es tan eficaz como su empleo en los pacientes que sólo habían recibido tratamiento con quimioterapia previamente a la recaída [105]. Existen ECR que objetivan que la inducción a la remisión con R-QT presenta beneficios en términos de SLP frente a la quimioterapia sola, aunque sin diferencias en la SG [106] [107] [108]. De este modo, aunque los resultados del tratamiento en monoterapia con rituximab son modestos en pacientes en recaída [109], su combinación con QT ofrece mejores tasas de respuesta y mejor SLP y su empleo ya es incuestionable.

4.4.2. Tratamiento de consolidación en la recaída.

4.4.2.1. Inmunoterapia.

El estudio EORTC 20981[106, 107] fue el primer ECR fase III que evaluó el papel del rituximab en el tratamiento de inducción a la remisión seguido de mantenimiento con rituximab en los pacientes con LF refractario o en recaída. En este trabajo, 465 pacientes que recayeron o mostraron resistencia a un máximo de dos líneas de tratamiento fueron randomizados a recibir CHOP o R-CHOP como terapia de inducción. Los pacientes que respondieron a la inducción (n=334) fueron nuevamente randomizados a recibir 2 años de tratamiento de mantenimiento con rituximab frente a la observación. Con una mediana de seguimiento de 6 años, la SLP mejoró significativamente en los pacientes que habían recibido tratamiento de mantenimiento en comparación con el grupo que solo fue observado (mediana de SLP de 3,7 frente a 1,3 años), independientemente del tratamiento de inducción que hubieran recibido; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la SG. Un segundo estudio fase III [108] demostró un beneficio claro en la SLP en aquellos pacientes que recibieron, como tratamiento de inducción a la remisión tras la recaída, R-FCM frente a FCM. Además, el mantenimiento con rituximab tras la inducción con R-FCM alargó significativamente el TPP, pero en este estudio tampoco se demostró un beneficio en términos de SG. Se ha publicado un metanálisis que incluye los resultados de los cuatro ECR en los que se realizó tratamiento de mantenimiento con rituximab, aunque en el mismo se incluyeron pacientes

tratados en primera línea y en recaída, es decir, una población muy heterogénea [110]. Este trabajo demuestra que el mantenimiento con rituximab tras la respuesta favorable a la inducción (RC o RP) prolonga no solo la SLP sino también la SG. Este es el primer estudio que consigue beneficios, en términos de SG, en el mantenimiento con rituximab en comparación con la observación, probablemente debido a la inclusión de un mayor número de pacientes.

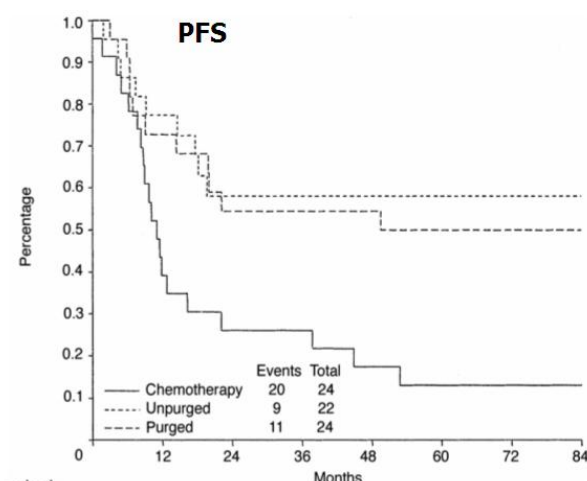
No existen, sin embargo, ensayos que comparen el mantenimiento con rituximab frente a la intensificación con TAPH en pacientes en recaída, aunque, dados los resultados de los trabajos que evalúan el papel del TAPH en pacientes en recaída[111], esto sería lo más oportuno.

4.4.2.2. TAPH como terapia de consolidación más allá de la primera remisión.

El TAPH debe ser considerado una estrategia estándar de tratamiento de intensificación tras la primera recaída en enfermos con LF, entre otras razones debido al pronóstico cuestionable de estos pacientes cuando solamente se les ofrece consolidación con rituximab. Esta opción terapéutica no debe reservarse únicamente a los pacientes que asocien factores de mal pronóstico en la recaída, tales como: una corta duración de la respuesta, un FLIPI de alto riesgo, síntomas B o la presencia de masa bulky [112] [49, 113].

Sólo existe un estudio aleatorizado que evalúa el papel del TAPH como terapia de intensificación de la respuesta en pacientes con LF en recaída [111]. Este trabajo, que fue realizado en la era pre-rituximab, registró un total de 140 pacientes, de los que se seleccionaron 89 pacientes que alcanzaron una RP o RC tras tres ciclos de QT tipo CHOP, y se randomizaron a recibir tres ciclos de CHOP adicionales o intensificación con TAPH. Con una mediana de seguimiento de 6,9 años, se evidenció un beneficio estadísticamente significativo en términos de SLP ($P=0.003$) y de SG ($P=0.007$) a favor de los pacientes trasplantados, con independencia de realizar o no purgado de las “stem cells” como así refleja la figura 11.

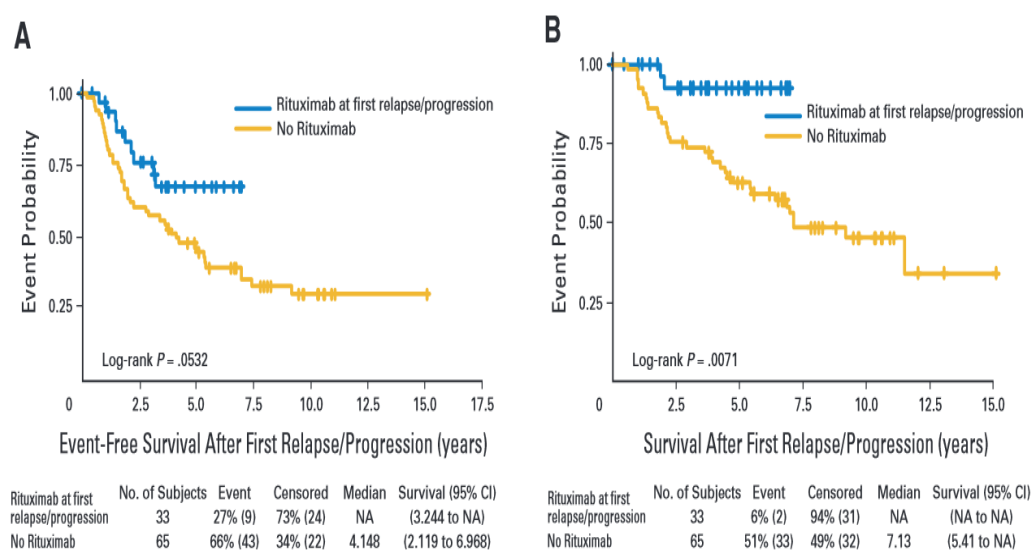
Figura 11. SLP de los pacientes trasplantados con purgado vs trasplantados sin purgado vs no trasplantados en recaída. European CUP trial [111]



Los estudios que por el momento existen son retrospectivos [90] [71, 72, 89] [73, 74, 114] [115]. Aquellos que incluyen pacientes tratados con rituximab

reconocen un beneficio sinérgico cuando se emplea este anticuerpo monoclonal en asociación con TAPH [89] [90, 115]. Sebban et al [89] evaluó, por primera vez, el rol del tratamiento con rituximab asociado al TAPH como terapia de rescate tras la primera recaída en el LF mediante dos estudios randomizados sucesivos (GELF-86 y GELF 94). Un total de 364 enfermos fueron incluidos entre ambos ECR, todos los pacientes habían sido tratados con el mismo esquema terapéutico (CHVP + interferón). Recayeron 254 pacientes que fueron elegidos para el presente estudio. El pronóstico de los pacientes sometidos a TAPH fue estadísticamente mejor en cuanto a SLP y SG tras la recaída frente a los que no fueron trasplantados. Fueron los pacientes que recibieron la combinación rituximab más TAPH los que tuvieron la mejor SLP y SG; con una supervivencia tras la recaída del 90% a los 5 años de seguimiento, recogida en la figura 12.

Figura 12. Efecto de la combinación del rituximab y TAPH en pacientes en 1ª recaída (A: SLP; B: SG). En azul: R+TAPH, y en amarillo: TAPH sin R. [89]

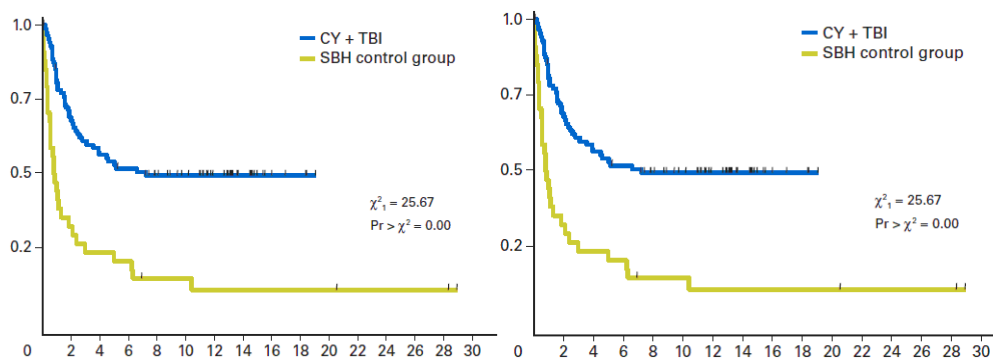


En otro estudio similar [90] se analizó la evolución de todos los enfermos que recayeron o fueron refractarios dentro del estudio FL 2000 del grupo GELA/GOELAM. En este trabajo, 358 pacientes con LF sin tratamiento previo fueron randomizados a tratamiento con 12 ciclos de CHVP + interferón frente a 6 ciclos de CHVP+R interferón. De entre todos los enfermos que recayeron y eran menores de 70 años (n=153), únicamente 42 pacientes fueron sometidos a TAPH frente a 111 pacientes que no se trasplantaron. Los resultados fueron significativamente favorables, en términos de SLP y de SG, para aquellos pacientes intensificados con TAPH. No se encontraron diferencias en el pronóstico en función del uso de rituximab en la primera recaída, probablemente por el escaso número de enfermos incluidos y porque parte de ellos ya habían recibido tratamiento con rituximab en la inducción en primera línea. El estudio concluyó de la necesidad de trasplantar a los enfermos como tratamiento de consolidación en la primera recaída, independientemente de haber sido expuestos o no previamente al rituximab.

En el estudio de Rohatiner [72] se evaluaron un total 120 enfermos, todos ellos en respuesta completa, bien fuera en segunda, tercera o subsiguientes RCs; y todos fueron acondicionados con el esquema terapéutico ICT + Cy. Con una mediana de seguimiento de 13,5 años, aquellos pacientes que habían sido trasplantados en segunda RC presentaron un beneficio que fue significativo en términos de SG y de SLP respecto a los pacientes que fueron trasplantados en subsiguientes remisiones. Además, también mantuvieron este beneficio cuando se les comparó con un grupo pareado de la misma edad de pacientes tratados en el

“*Bartholomew's Hospital*” únicamente con QT, sin intensificación con TAPH. Como refleja la figura 13, en la curva de SLP de los pacientes trasplantados se observa un “plateau” a partir de los 12 años de seguimiento, con un 48% de enfermos que se pueden considerar curados.

Figura 13. SLP entre los pacientes trasplantados y no trasplantado (izquierda). SG en función de las líneas de tratamiento previas al TAPH (derecha) [72]



5. Neoplasias secundarias.

A pesar de la gran efectividad que ha demostrado el TAPH como parte del tratamiento de los LNH, el posible aumento de la incidencia de neoplasias secundarias, especialmente de Leucemias mieloides agudas (LMA) y Síndromes mielodisplásicos (SMD), ha sido un asunto controvertido y de opiniones opuestas durante décadas [116] [117]. La incidencia de neoplasias secundarias atribuidas al empleo de quimioterapia a dosis elevadas seguidas de trasplante autólogo en las neoplasias linfoides, incluyendo LMA/SMD y tumores sólidos, oscila entre el 3 y el 18% de los pacientes [72, 94, 102, 114, 118, 119].

A lo largo de la historia, han sido muchos los factores de riesgo que se han asociado a una mayor incidencia de neoplasias. Algunos estudios han asociado este mayor riesgo con el uso de regímenes de acondicionamiento que incluyen ICT [120] [70, 114, 121]. Además del uso de ICT, otros factores como el número de líneas de tratamiento recibidas previas al TAPH o el tratamiento con antraciclinas o análogos de las purinas también han condicionado el desarrollo de segundas neoplasias [120, 122]

Existen, sin embargo, estudios que describen una mayor incidencia de segundas neoplasias en pacientes con neoplasias linfoides que no han sido intensificados con TAPH respecto a la población normal [123] [124]. Por tanto, el efecto que el TAPH puede tener sobre la incidencia de segundos cánceres es todavía más cuestionable.

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio [125] que incluía 1.347 pacientes con linfoma que habían sido intensificados con TAPH tras primera o subsiguientes líneas de tratamiento, la mitad de ellos tratados además con rituximab. Con una mediana de seguimiento de 7 años, la incidencia acumulada de segundos tumores a los 5 y 10 años fue, respectivamente, del 3% y 4,5% para la LMA o SMD; y del 2,5% y 6,7% para los tumores sólidos. Los factores que encontraron predictivos para la aparición de LMA/SMD fueron: el sexo masculino, la fuente de progenitores empleadas y la edad avanzada. Para los tumores sólidos los factores predictivos fueron: el uso de radioterapia post-TAPH y el tratamiento con rituximab. El ratio del índice estandarizado (SIR) para LMA/SMD fue de 2,6 y para tumores sólidos de 3,1 comparado con un grupo pareado de la misma edad. El estudio concluyó que aunque no hay que desestimar el problema de las segundas neoplasias, no existe un riesgo excesivo de segundas neoplasias en los enfermos sometidos a TAPH, probablemente debido a que los pacientes se habían trasplantado pronto durante el curso de la enfermedad.

“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”.

Albert Einstein

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS.

La hipótesis que se pretenden corroborar en el presente estudio es:

El Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos en el Linfoma Folicular prolonga la Supervivencia Libre de Progresión y la Supervivencia Global y puede conseguir, cuando se realiza en el momento oportuno, la curación de algunos pacientes, incluso en aquellos de alto riesgo.

El Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos sigue siendo una opción terapéutica en la era del rituximab, con el que tiene efectos sinérgicos.

En los pacientes que recaen tras haber sido sometidos a un Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos, el trasplante no influye negativamente en la eficacia de los tratamientos de rescate.

La toxicidad a largo plazo y las neoplasias secundarias tras el Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos, no son superiores a las observadas con el tratamiento de inmunoterapia convencional.

OBJETIVOS.

El objetivo principal es analizar la Supervivencia Global (SG) en pacientes con Linfoma Folicular (LF) sometidos a un Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH).

Los objetivos secundarios son:

1. Analizar de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) de la serie global.
2. Análisis de mortalidad de la serie global.
3. Impacto pronóstico en función del número de líneas previas empleadas, del estado de la enfermedad al trasplante, de los índices pronósticos FLIPI y FLIPI 2 y de la exposición previa al anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab).
4. Analizar el patrón de recaídas y definir las características principales del subgrupo de pacientes que recaen de manera precoz a pesar del uso de un TAPH.
5. Analizar la toxicidad a corto y largo plazo relacionada con el (TAPH) incluyendo las neoplasias secundarias
6. Validar el uso de las SLP a los 2 años del TAPH (“SLP-2 años”) y la existencia de una RC al mes 30 del TAPH (“RC30”) como nuevos “end-points” terapéuticos precoces para evaluar el papel del TAPH en el LF.

“Si no conozco una cosa la investigaré”.

Louis Pasteur

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo diseñado para evaluar los resultados a largo plazo de los pacientes sometidos a intensificación con TAPH en el ámbito de los hospitales del grupo GELTAMO (anexo 1).

La fundación GELTAMO es la promotora del estudio con código GEL-TPH-2013-01 (anexo 2).

El proyecto fue presentado al Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital 12 de octubre para su evaluación. La realización del presente estudio fue aprobado con número CEIC 13/257 (anexo 3).

2. Población de estudio.

Un total de 695 pacientes se han registrados en la base de datos de GELTAMO entre el 1 de enero del año 1989 y el 31 de diciembre del año 2007 tras ser diagnosticados de LF y recibir un TAPH. Se excluyeron aquellos pacientes que se había transformado a linfoma de alto grado en el momento del trasplante y aquellos que recibían un segundo trasplante. Finalmente, fueron 655 enfermos los incluidos en el análisis.

Los pacientes tienen un diagnóstico anatomopatológico de LF de certeza de acuerdo con los criterios usados en el momento del diagnóstico. El diagnóstico fue establecido por el patólogo de cada uno de los hospitales participantes. En función del subtipo histopatológico, los pacientes fueron clasificados según la “*International Working Formulation*” en: LF de células pequeñas hendidas, linfoma folicular mixto y LF de células grandes. De acuerdo a la clasificación R.E.A.L (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) se clasificaron en LNH Folicular grado 1, 2 o 3a [37].

Los criterios de respuesta son homogéneos para todos los pacientes [44, 54, 126]. En resumen, la respuesta completa fue definida como la total desaparición de cualquier evidencia radiográfica y clínica detectable de enfermedad y desaparición de cualquier síntoma relacionado con la enfermedad si estaban presentes al diagnóstico. La respuesta parcial se definió como la disminución mayor o igual al 50% del tamaño de los ganglios o masas dominantes mayores, sin aumento en el tamaño de los demás ganglios, hígado o bazo y sin aparición de nuevos sitios de enfermedad. Se consideró enfermedad en recaída o recurrente cuando se producía un aumento igual o mayor del 50% de cualquier ganglio anómalo identificado anteriormente o cuando aparecía cualquier lesión nueva en los tres meses posteriores a la obtención de la RC. Se consideró que la enfermedad estaba en situación de recaída sensible si se alcanzaba al menos una RP después del tratamiento de rescate; en caso contrario se denominó enfermedad refractaria. Si tras la recaída no se administró ningún tratamiento de rescate se trataba de una recidiva no tratada. El estado de la enfermedad en el momento del

trasplante fue de: respuesta completa (que incluye 1ª RC, 2ª RC, 3ª RC), situación de quimiosensibilidad (que incluye tanto RP como recaída sensible al tratamiento) o situación de refractariedad (pudiendo ser enfermedad refractaria primaria, enfermedad refractaria secundaria o recidiva no tratada).

La Supervivencia Global (SG) se considera como el tiempo transcurrido desde el TAPH hasta la muerte del paciente por cualquier causa. También se ha calculado la SG desde la recaída post-TAPH, definido como la SG desde la recaída tras el TAPH hasta la muerte del paciente por cualquier causa. La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) es definida como el tiempo transcurrido desde que se realiza el TAPH hasta la progresión de la enfermedad o la muerte del paciente por cualquier causa. La mortalidad no relacionada (MNR) se define como la muerte por cualquier causa, sin evidencia de progresión de la enfermedad.

3. Recogida de datos.

Para la recogida de datos, los pacientes se identificaron exclusivamente por un número que aseguraba el anonimato de los mismos. Todas las variables necesarias de cada paciente fueron registradas en tiempo real, y a lo largo de veinte años, por los responsables de cada centro participante (anexo 1). Todos los datos fueron unificados en una base de datos (BD) informatizada y común para todos los centros, que cumplía los requisitos necesarios de confidencialidad en la protección de acuerdo a la normativa vigente. En el año 2014, tras la aprobación del estudio por parte de la fundación GELTAMO (anexo 2), se ha llevado a cabo

una actualización retrospectiva de los datos, así como la recolección de alguna variable nueva que se ha considerado interesante, por parte de los investigadores de cada centro. La última actualización de los datos se realizó a fecha de agosto del 2014.

Una vez se hubo cumplimentado la BD, se exportó al paquete estadístico Statistica Seven para su explotación. El tratamiento de la base de datos cumplió todos los requisitos de confidencialidad en la protección de datos según la normativa vigente (la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de la misma).

4. Variables de estudio

4.1. Datos demográficos de los pacientes.

- Hospital donde se realiza el TAPH.
- Antecedentes personales y comorbilidades del paciente:
- Código alfabético de identificación del paciente.
- Código alfanumérico de identificación del paciente.
- Sexo: hombre o mujer.
- Edad al diagnóstico del LF en años: contabilizada a partir de la fecha de nacimiento recogida en la historia clínica del paciente.

4.2. Datos de la enfermedad al diagnóstico.

- Subtipo histológico: LF de células pequeñas hendidas, LF mixto o LF de células grandes.
- Fecha del diagnóstico.
- Número de áreas nodales afectadas al diagnóstico.
- Estadio Ann-Arbor (Anexo 4).
- Presencia de síntomas B: Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ achacable a la enfermedad, sudoración nocturna y/o pérdida de más del 10% del peso corporal en 6 meses.
- Diámetro máximo del ganglio más grande mayor a 6cm.
- Valor de Beta2-microglobulina en ng/l.
- Valor de LDH en UI/l.
- Valor de la hemoglobina en gr/dl.
- Presencia o no de infiltración de la médula ósea objetivada por citología y/o citometría de flujo y/o estudio anatomopatológico.
- Presencia o no de masa Bulky: adenopatía cuyo diámetro en su mayor dimensión es igual o mayor de 10 centímetros.
- Índice pronóstico internacional ajustado a la edad (IPI 60). Con este índice se establecen 3 grupos de riesgo para aquellos pacientes mayores de 60 años en función de las variables ECOG, estadio Ann-Arbor y valor de la LDH (Anexo 4).
- FLIPI y FLIPI 2.

4.3. Variables al tratamiento.

- Tratamiento de primera línea y segunda o tercera línea en aquellos pacientes que lo precisaron: este apartado recoge el tratamiento de primera línea que el paciente ha recibido, especificando:
 - La fecha de inicio del tratamiento.
 - Los fármacos exactos que recibió cada paciente, haciendo hincapié en la administración o no de rituximab.
 - La respuesta al tercer ciclo y al final del tratamiento (anexo 5). [54]
- Intervalo de tiempo, en meses, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la obtención de la primera RC.

4.4. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

- Estado de la enfermedad en el momento del TAPH.
- Número de líneas de tratamiento recibidas previas al TAPH.
- Intervalo de tiempo, en meses, desde el diagnóstico hasta la realización del TAPH.
- Datos del TAPH:
 - Régimen de acondicionamiento recibido.

-
- Fecha de infusión de los progenitores hematopoyéticos.
 - Características del producto infundido.
 - Origen: SP, MO o ambas.
 - Número de células CD 34+ infundidas ($\times 10^6/\text{Kg}$).
 - Tipo de purgado in vitro de las CPH.
-
- Toxicidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS) grado III-IV relacionada con el TAPH: sepsis, enfermedad por citomegalovirus (CMV), infección fúngica, hemorragia severa, cardiotoxicidad, neumonía intersticial, infección por VHC o VHB, enfermedad veno-oclusiva (EVOH) u otras.
 - Confirmación o ausencia del prendimiento del injerto.
 - Muerte relacionada con el TAPH. En caso de fallecimiento se especifica la causa.
 - Días de hospitalización, cuantificados desde la infusión de los progenitores hematopoyéticos.
 - Respuesta alcanzada tras el TAPH: RC, RC incierta, RP, no respuesta o progresión. (Anexo 5).

4.5. Supervivencia.

- Recaída o progresión tras el TAPH y, en caso de producirse, se indica la fecha, el tratamiento indicado y la respuesta al mismo. Se ha

considerado progresión si el paciente, no ha alcanzado al menos una RP o, si tras alcanzar RP o RC, la respuesta se ha perdido en menos de 3 meses. Sin embargo, se considera recaída si la RC alcanzada es de al menos 3 meses de duración.

- Desarrollo de neoplasias secundarias tras el TAPH y, en caso de haberlas, se indica el tipo (tumor sólido o LMA/SMD) y la fecha.
- Fecha de muerte y causa de la misma: progresión del linfoma, muerte por causa no conocida, muerte por causa no relacionada con el linfoma o TAPH, EVOH, hemorragia de cualquier localización, infección (sepsis bacteriana, neumonía, infección vírica, infección fúngica, infección no documentada), toxicidad producida por el tratamiento (cardiotoxicidad, neumonía intersticial, síndrome del distress respiratorio del adulto), neoplasia secundaria (tumor sólido o LMA/SMD), enfermedad injerto contras huésped (EICH).
- Fecha de la última consulta: se especificará el tipo de respuesta en dicho momento.

4.6. "End points" [54].

- Supervivencia Global (SG) desde el diagnóstico: es el tiempo transcurrido, en meses desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la

fecha de fallecimiento por cualquier causa. Los pacientes que seguían vivos en el momento del análisis se censuraron en la fecha del último seguimiento.

- Supervivencia Global (SG) desde el TAPH: equivale al tiempo transcurrido, en meses desde que se realizó el TAPH hasta la fecha de la muerte del paciente por cualquier causa. Los pacientes que seguían vivos en el momento del análisis se censuran en la fecha del último seguimiento.
- Supervivencia Global (SG) desde la recaída post- TAPH: equivale al tiempo transcurrido, en meses desde la recaída tras TAPH, en el caso de que se produzca, hasta la fecha de la muerte del paciente por cualquier causa. Los pacientes que seguían vivos en el momento del análisis se censuran en la fecha del último seguimiento.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): es el tiempo transcurrido, en meses, desde que el paciente recibió el TAPH hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier otra causa.
- Mortalidad no relacionada con la recaída: fallecimiento por cualquier causa sin haber progresado la enfermedad.

5. Método estadístico.

5.1. Estudio descriptivo.

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de la cohorte global de pacientes. Los resultados de las variables cuantitativas o continuas se presentan con sus valores medios y sus medidas de centralización/dispersión (media y desviación típico, o mediana y rango intercuartílico). Las variables cualitativas o categóricas se presentan como frecuencias o porcentajes. Para todos los parámetros estimados se estableció un intervalo de confianza del 95%. Las pruebas estadísticas se efectuaron para dos colas.

5.2. Estudio analítico.

Los análisis univariantes se han realizado para la comparación de las características de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad y para la comparación de las variables entre los diferentes grupos de pacientes. La asociación entre variables cualitativas se analizó usando el test de Chi-cuadrado y para la asociación entre variables cuantitativas el test t-Student para muestras independientes. Todos los valores de P reportados fueron para dos colas y la significación estadística fue considerada cuando el valor de la p era inferior a 0.05. Los análisis de supervivencia se han realizado con el método de Kaplan-Meier [127], y las diferencias entre los grupos se estimaron con el método log-rank con un intervalo de confianza (IC) del 95%. La incidencia acumulada de segundas

neoplasias o de recaídas se analizó usando el análisis según riesgos competitivos. Para analizar la SLP a los 2 años del TAPH (SLP a 2 años) como un posible “end point” terapéutico definimos dos grupos: pacientes con progresión de la enfermedad durante los dos años siguientes al TAPH (recaída temprana) y pacientes sin progresión durante los dos primeros años desde el TAPH. Un análisis de regresión de Cox se ha utilizado para evaluar la asociación entre los pacientes que recaen en los dos primeros años (recaída temprana) del TAPH y la SG desde un evento que define el riesgo, que fue considerado la SG desde la recaída para los enfermos con recaída temprana y la SG desde los 2 años tras el diagnóstico para el grupo de referencia [128]. De la misma manera, para analizar la existencia de RC a los 30 meses del TAPH como “end point” terapéutico definimos dos grupos: pacientes con y pacientes sin RC al mes 30 del TAPH. Un análisis de regresión de Cox se ha utilizado para evaluar la asociación entre estar o no en RC al mes 30 del TAPH. Las variables que obtuvieron significación estadística en el modelo univariante ($P < 0.05$) fueron incluidas en un modelo predictivo multivariante, introduciendo la mortalidad como variable dependiente. El análisis multivariante se desarrolló usando el método de regresión de Cox para ajustar los posibles efectos de otros factores pronósticos. Los resultados se presentan ajustados y en forma de *hazard ratio* y las diferencias entre los grupos se consideraron significativas si el valor de P tras realizar el test estadístico era inferior a 0.05 y el 1 no estaba incluido en el intervalo de confianza (IC) del 95%.

“Yo creo bastante en la suerte. Y he constatado que, cuanto más duro trabajo, más suerte tengo”.

Thomas Jefferson

RESULTADOS

RESULTADOS.

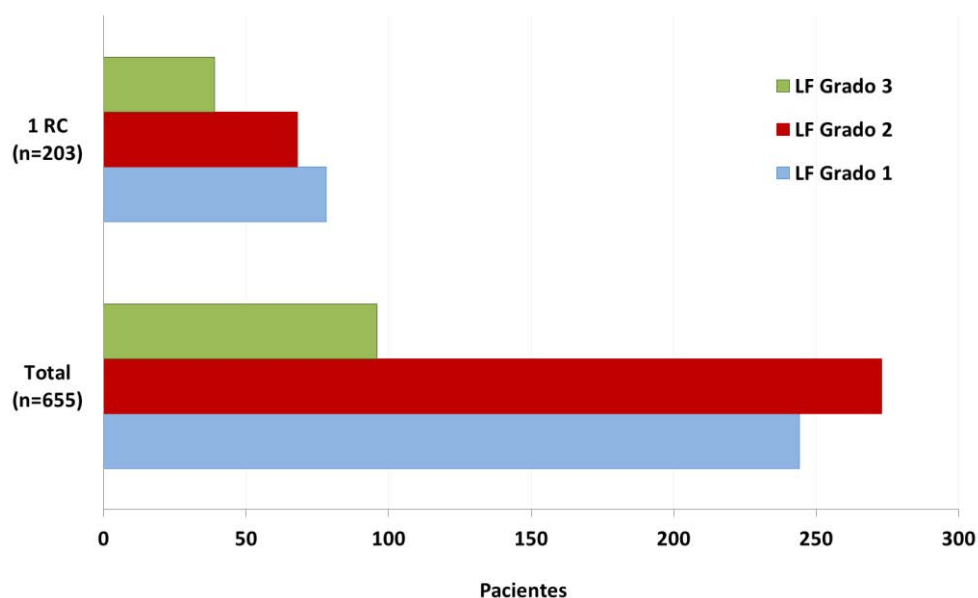
Desde enero del año 1989 hasta diciembre del año 2007, es decir, durante 19 años consecutivos, un total de 695 pacientes diagnosticados de linfoma folicular han recibido un TAPH y han sido registrados en la base de datos de GELTAMO. Aquellos pacientes que en el momento del trasplante se habían transformado a linfoma de alto grado y aquellos a los que se les realizó un segundo TAPH fueron excluidos del estudio. Finalmente, fueron 655 pacientes los incluidos en el análisis.

1. Estudio descriptivo.

1.1. Clasificación anatomopatológica.

El diagnóstico anatomopatológico de LF se ha realizado por los especialistas de cada hospital integrante del grupo (anexo 1). Los pacientes se clasifican en LF de grado 1, 2 y 3a a nivel global, y también en función del estado de la enfermedad en el momento del TAPH, resumido en la figura 13. El 21 % de los pacientes sometidos a TAPH en 1ª RC corresponden a LF grado 3, frente al 12% de LF grado 3 en los trasplantados en otro tipo de respuesta ($P=0.006$) (figura 14).

Figura 14. Clasificación anatomopatológica.



Eje X: número de pacientes. LF= Linfoma Folicular. 1 RC: Primera Respuesta Completa.

1.2. Estado de la enfermedad en el momento del TAPH.

En cuanto al estado de la enfermedad en el momento del trasplante, de los 655 pacientes incluidos en el estudio, en 247 casos (38%) nunca se alcanzó una RC antes del TAPH. El 31% de los enfermos se ha trasplantado en 1ª RC, con un 43% de ellos precisando más de una línea de tratamiento para alcanzar la RC. El 26% de las pacientes se ha trasplantado en 2ª RC, el 5% en 3ª RC, el 21% en 1ª RP, el 12% en recidiva sensible y el 5% con enfermedad activa; figura 15.

Figura 15. Estado de la enfermedad en el momento del TAPH.

Estatus Enfermedad	N (%)
1ª RC¹	203 (31%)
2ª/3ª RC	202 (31%)
1ª RP	149 (21.5%)
Recaída Sensible²	81 (12.5%)
Enfermedad abierta³	29 (5%)

RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial.

¹ 43% de los enfermos necesitando más de una línea para alcanzarla; ² respuesta diferente a RC o

^{1ª} RP, ³ recidiva no tratada, enfermedad refractaria primaria, enfermedad refractaria secundaria.

1.3. Características de los enfermos al diagnóstico.

Las características clínicas de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad están resumidas en la tabla 4. La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico es de 47 años (rango de 18 a 73 años), siendo el 10,2% de los mismos (n=67) mayores de 60 años. El 50,4% fueron mujeres. El FLIPI se ha obtenido en 321 pacientes, con la siguiente distribución del riesgo: el 33% tenían riesgo bajo, el 36% riesgo intermedio y el 31% riesgo alto. En 312 enfermos se pudo calcular el FLIPI II con la siguiente distribución de riesgo: el 22% eran de riesgo bajo, el 38% de riesgo intermedio y el 40% de riesgo alto. De los enfermos trasplantados en 1ª RC, en 130 casos se ha podido calcular el FLIPI, el 26% pertenecen al grupo de riesgo bajo, el 42% al riesgo intermedio y el 32% al alto. Además, en 117 casos

se ha podido calcular el FLIPI II, resultando el 15% de bajo riesgo, el 45% de riesgo intermedio y el 39% de riesgo alto.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes al diagnóstico.

	Total de la serie (n=655)	Pacientes en 1^a RC (n=203)	Pacientes sin 1^a RC (n=452)
Edad	47 años ± 9,6 (18-73)	47a ± 10,2 (18-69)	47,5a ± 9,6 (22-73)
Sexo (masculino)	49,6% (325/655)	42,9% (87/203)	53% (238/453)
Estadio III-IV	90% (588/653)	95% (192/202)	88% (496/451)
Síntomas B	29% (186/639)	29 % (57/200)	29 % (129/439)
Masa > 10 cm	32% (192/607)	30% (57/191)	32,5% (135/416)
Masa > 6 cm	57% (271/472)	57% (85/148)	57% (186/324)
Infiltration MO	64% (388/608)	71% (133/188)	61% (255/420)
Hb <12 gr/dl	23% (73/314)	27% (30/112)	21%(43/202)
B₂M elevada	63% (282/451)	62 % (97/156)	63% (185/295)
LDH elevada	27% (150/559)	25% (46/184)	28% (104/375)
> 4 áreas nodales	41% (147/360)	42% (48/114)	40% (99/146)
IPI			
0-1	54% (280/517)	52% (89/171)	54% (187/346)
2-3	42% (219/517)	42% (71/171)	43% (128/346)
4-5	4% (18/312)	4% (7/171)	3% (11/346)

IPI ajustado edad			
Bajo	8% (37/447)	4,5% (4/161)	10% (33/316)
Intermedio bajo	60% (288/477)	65% (105/161)	58% (183/316)
Intermedio alto	28% (125/477)	27% (43/161)	26% (82/316)
Alto	6% (27/477)	5,5% (9/161)	6% (18/316)
FLIPI			
Bajo	22% (69/332)	26% (35/130)	17% (34/202)
Intermedio	38% (118/312)	42% (54/130)	32% (64/202)
Alto	40% (125/312)	32% (41/130)	42% (84/202)
FLIPI II			
Bajo	22% (69/312)	15% (17/117)	27% (52/195)
Intermedio	38% (118/312)	46% (54/117)	33% (64/195)
Alto	40% (125/312)	39% (46/117)	40% (79/195)
HB: hemoglobina. MO: médula ósea. LDH: lactato deshidrogenasa. B ₂ M: B ₂ microglobulina. IPI: índice pronóstico internacional. FLIPI: índice pronóstico internacional para el linfoma folicular.			

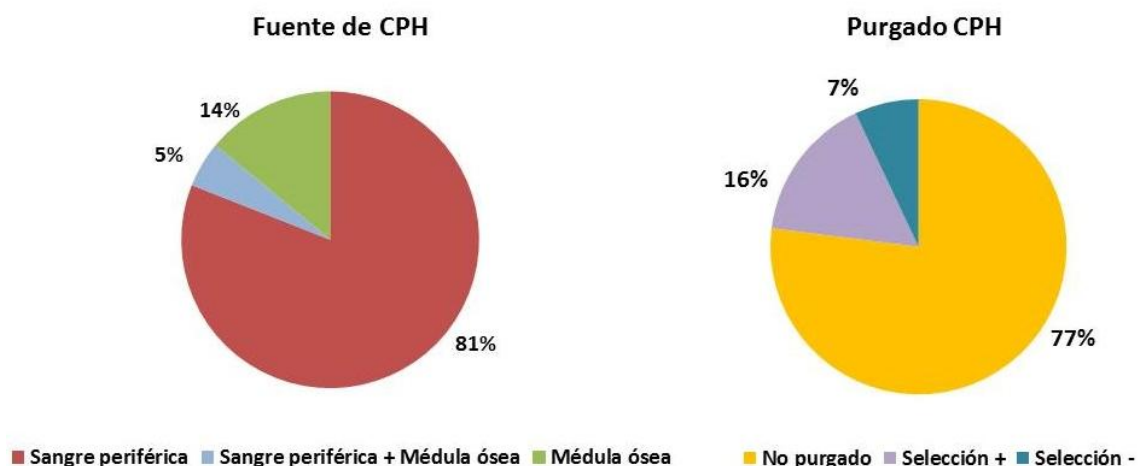
Debido al interés que suscitan los enfermos trasplantados en primera respuesta completa (n=203), hemos hecho un análisis de sus características basales que hemos comparado con las características del resto de pacientes no trasplantados en 1ª RC (n=452), resultados resumidos en la tabla 4. Destaca un menor número de varones en los pacientes trasplantados en 1ª RC frente al resto de respuestas (43% frente a 53% respectivamente, $P=0.01$), un mayor porcentaje de enfermos con estadio Ann Arbor III-IV (95% frente a 88% respectivamente, $P=0.004$) y más pacientes con infiltración de MO (71% frente a 61% respectivamente, $P=0.01$). En cuanto a los índices pronósticos para el LF, en el grupo de pacientes trasplantados en 1ª RC hay significativamente mayor porcentaje de casos con FLIPI de riesgo intermedio-alto respecto al grupo que

reunía al resto de respuestas (74% frente a 63% respectivamente, $P=0.04$). Lo mismo ocurre con el riesgo medido por FLIPI II; los pacientes en 1ª RC tienen más porcentaje de casos en el grupo de riesgo intermedio-alto (86% frente a 73% respectivamente, $P=0.01$). Finalmente, el porcentaje de pacientes con LF grado 3a anatomopatológico es mayor en el grupo trasplantado en 1ª RC (21% frente a 12% respectivamente, $P=0.006$).

1.4. Datos del tratamiento y del procedimiento del TAPH.

La mediana de células progenitoras infundidas, en los 531 pacientes de los que disponemos dato, es de 3×10^6 células CD34+/kg de peso (rango de 0,2 a $37,6 \times 10^6$ células CD34+/kg de peso); hasta 20 pacientes (4%) han recibido menos de 1×10^6 células CD34+ /kg de peso. La fuente de progenitores es la sangre periférica (SP) en el 81% de los casos. En el 23% de los pacientes se ha realizado un purgado ex vivo de las células precursoras, siendo la selección positiva el método más frecuente. Figura 16. En 25 pacientes se ha utilizado un método de purgado “in vivo” basado en el uso del rituximab como método de selección positiva.

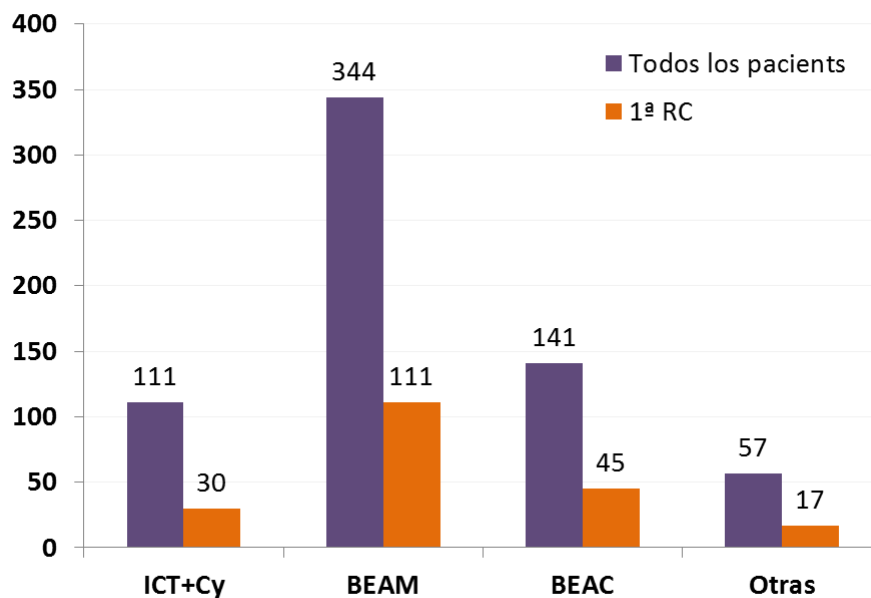
Figura 16. Origen (izquierda) y purgado (derecha) de las células precursoras hematopoyéticas.



Resultados en porcentaje. CPH: células progenitoras hematopoyéticas.

En cuanto al tratamiento de inducción, el 83% de los enfermos ha recibido un régimen de quimioterapia basado en el uso de antraciclinas. El 30% de los pacientes (184/620) ha sido tratado rituximab asociado a quimioterapia previamente al TAPH, bien como tratamiento de inducción o como parte del tratamiento de rescate; el 70% restante únicamente ha sido tratado con quimioterapia. En relación al tratamiento de acondicionamiento, solamente el 17% de los enfermos ha sido acondicionado con irradiación corporal total (ICT) más ciclofosfamida (Cy), mientras que el 83% restante se ha acondicionado únicamente con QT (figura 17). Las medidas de soporte durante el acondicionamiento son dependientes de cada centro. La mediana de días de hospitalización desde la reinfusión de los progenitores es de 19 días (DE \pm 8,8, y rango de 1 a 73 días).

Figura 17. Regímenes de Acondicionamiento.



RC: respuesta completa.

ICT + CY: Irradiación Corporal Total + Ciclofosfamida.

BEAM: Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalán.

BEAC: Carmustina, Etopósido, Citarabina y Ciclofosfamida.

1.5. Complicaciones y toxicidades relacionadas con el TAPH a corto plazo.

El fallo del injerto, definido como la no recuperación de $0,5 \times 10^9/l$ neutrófilos a día más 28 de la infusión de los progenitores hematopoyéticos, ha ocurrido en únicamente 4 pacientes (0,006%). En todos ellos se habían reinfudido menos de 1×10^6 células CD34+/kg de peso (rango de $0,5-0,9 \times 10^6$ células CD34+/kg de peso), y en tres de ellos se había realizado purgado de las CPH.

Se produjeron 17 muertes por toxicidad temprana (2,5% del total de los pacientes trasplantados), consideradas como tal aquellas que se producen en los 100 primeros días desde la infusión de las CPH. En cuanto al motivo del fallecimiento se distribuyó de la siguiente manera: 6 casos sepsis bacteriana, 2 infección vírica, una infección fúngica, 2 complicaciones hemorrágicas, 3 distress respiratorio del adulto, una cardiotoxicidad, una por fracaso multiorgánico y una enfermedad venoclusiva hepática. Doce de estos enfermos (71%) se encontraban en RC. Un total de 203 pacientes (31%) desarrollaron toxicidad grado III y IV relacionadas con el TAPH (tabla 5).

Tabla 5. Toxicidades a corto plazo tras el TAPH.

TOXICIDAD TEMPRANA	PORCENTAJE o N° ENFERMOS
Fiebre neutropénica	21%
Infección CMV	0 pacientes
Infección fúngica	5%
Cardiotoxicidad	5%
Neumonía intersticial	1 paciente
Cistitis hemorrágica	2 pacientes
Hemorragia severa	2 pacientes
EVOH	2 pacientes
CMV: Citomegaloviurs, EVOH: enfermedad venooclusiva hepática.	

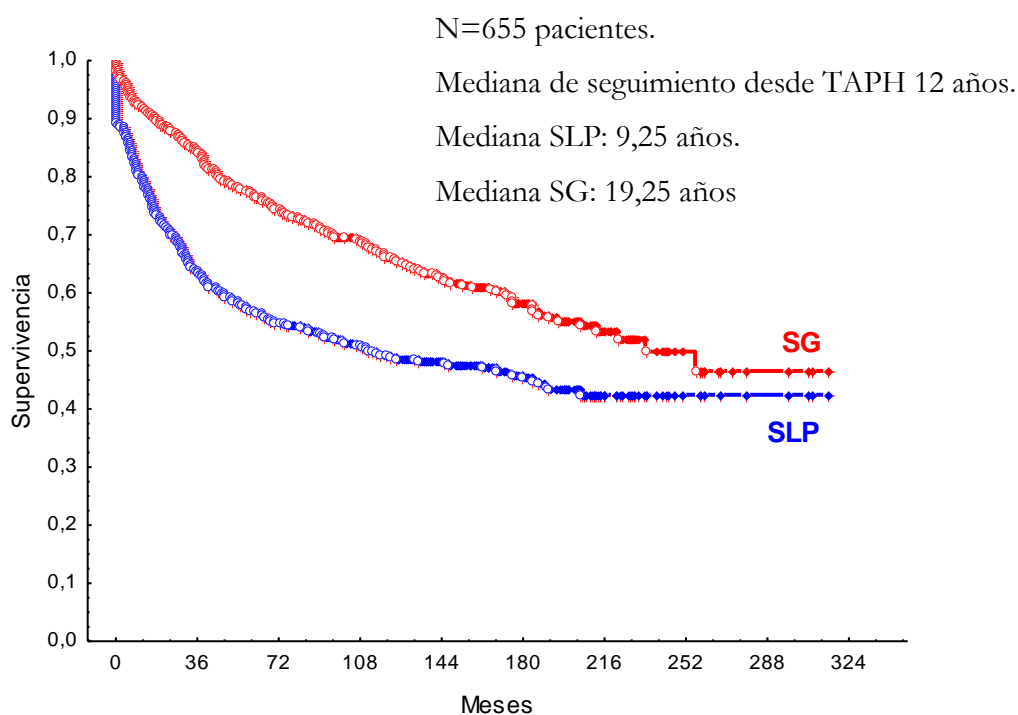
2. Análisis de supervivencia. Mortalidad no relacionada (MNR). Incidencia de recaídas y de segundas neoplasias.

La mediana de seguimiento de los pacientes vivos es de 14,4 años desde el diagnóstico del LF (rango: 10,9 - 17,9 años; IC 95%: 166-179 meses); y de 12 años desde la fecha de realización del TAPH (rango: 8,1 - 15,4 años; IC 95%: 136-148 meses). En 164 pacientes el seguimiento desde el TAPH es superior a 15,4 años. En el subgrupo de pacientes que no habían recibido rituximab previo al TAPH la mediana de seguimiento es de 16,3 años desde el diagnóstico de LF y de 14,2 años desde la realización del TAPH. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la realización del trasplante es de 21,5 meses (rango: 2 - 264 meses); el 27,5% de los pacientes lo recibieron durante el primer año desde el diagnóstico.

2.1. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Con una mediana de seguimiento de 12 años desde el TAPH, el 63% de los enfermos están vivos y el 42,5% se encuentran libres de enfermedad. La mediana de SG desde el trasplante es de 19,3 años y la mediana de SLP de 9,25 años, respectivamente. La figura 18 refleja las curvas de SG y de SLP de todos los pacientes, siendo la SG y SLP estimadas a los 5, 10 y 15 años del 77%, 66% y 59% y del 57%, 49% y 45%, respectivamente.

Figura 18. SLP y SG de la serie completa desde el momento del TAPH.



TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

2.2. *Análisis de mortalidad de la serie global.*

Un total de 243 pacientes (37%) han muerto, en 185 casos (76% del total de las muertes) la enfermedad había progresado previamente y en 131 (54% del total) la muerte fue consecuencia directa del LF. En los pacientes sin evidencia de progresión la principal causa de fallecimiento fue la neoplasia secundaria en 20 pacientes, el resto de las causas de muerte aparecen resumidas en la tabla 6.

Tabla 6. Causas de Muerte serie global.

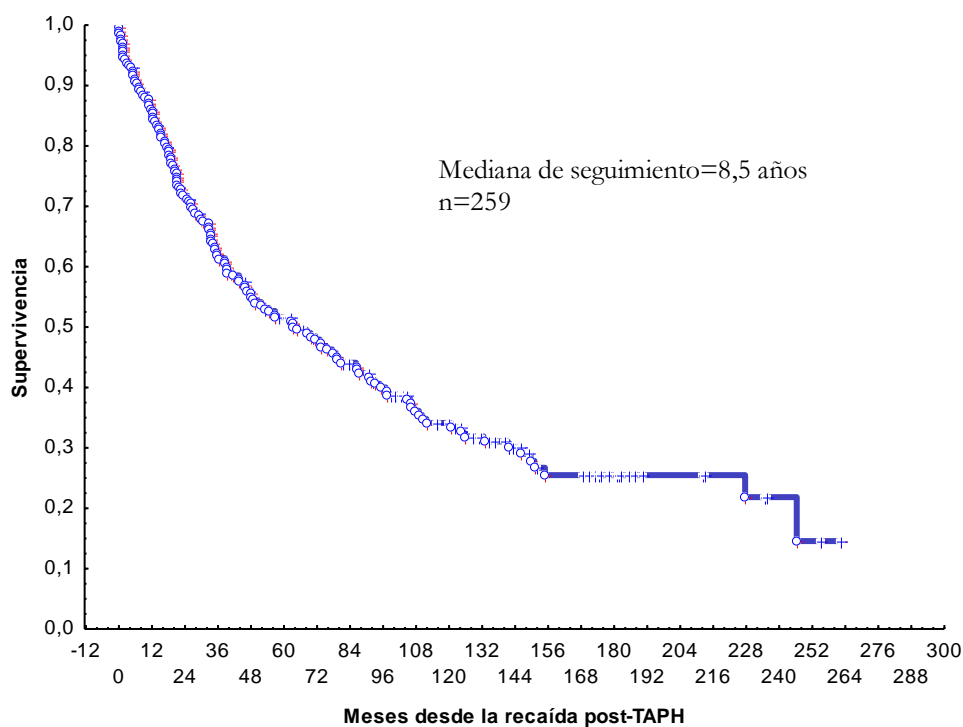
MUERTE			Nº pacientes (%)
Tras evidenciarse progresión del linfoma			185 (76%)
Sin evidencia de progresión	< 1 año tras TAPH 27 pacientes	Infección: 13 pts. FMO: 3 pts. Hemorragia: 3 pts. Neumonitis: 3 pts. Cardiotoxicidad: 1 pt. EVOH: 1 pt. No relacionada : 3 pts	58 (24%)
	> 1 año tras TAPH 31 pacientes	Neoplasia: 18 pts Infección: 2 pts. EICH 1 pt No relacionada: 8 pts No conocida 2 pts	
Pts: pacientes. FMO: fracaso multiorgánico, pt: paciente. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. tto: tratamiento. EICH: enfermedad injerto contra huésped.			

2.3. Mortalidad no relacionada e incidencia de recaídas de la serie global. Análisis del patrón de recaídas.

La mortalidad no relacionada con la enfermedad al primer año, a los 5 y a los 10 años del trasplante es del 4%, 6% y 10% respectivamente. La incidencia acumulada de recaídas, es del 26% a los 5 años, del 34% a los 10 años y del 63% a los 15 años.

De los 626 enfermos que fueron sometidos a TAPH en situación de RC, RP o enfermedad sensible, un total de 259 (41%) han progresado: el 19% de los trasplantados en 1ªRC, el 41% de los que estaban en 2ª/3ª RC, el 69% de los pacientes en 1ªRP y el 80% de los que tenían ES; $P=10^{-5}$. Los enfermos que son trasplantados como parte del tratamiento de primera línea recayeron menos frecuentemente que lo que lo hicieron como parte del tratamiento de rescate (40% vs 52%, $P=0.04$). La mediana de tiempo desde el TAPH hasta la recaída fue de 20 meses (rango 1-168). Con una mediana de seguimiento desde la recaída post-TAPH de 8,5 años la mediana de SG desde la recaída post-TAPH es de 6,6 años; con una SG estimada desde la recaída post TAPH a los 5 y 10 años del 52% y 34%, respectivamente (figura 19).

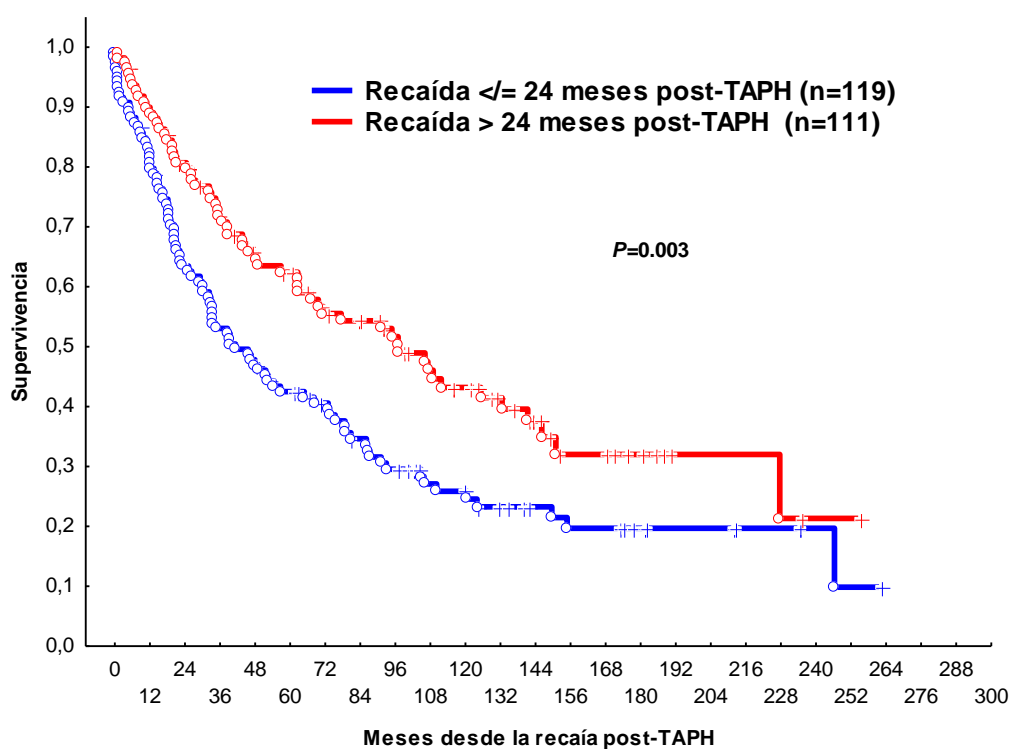
Figura 19. SG tras la recaída post TAPH.



TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. SG: supervivencia global.

De los enfermos que recaen, un total de 168 casos (65%) han muerto. Las variables que se asociaron con una menor SG post recaída tras TAPH fueron: la recaída durante el primer año ($P=0,009$) o durante los 2 primeros años tras el TAPH ($P=0.003$) (figura 20), la edad ($P=0.05$), el sexo ($P=0.04$) y los índices pronósticos al diagnóstico FLIPI ($P=0.06$) y FLIPI II ($P=0.004$) al diagnóstico. Sin embargo, ni el estado de la enfermedad al TAPH ni el uso de rituximab previo al TAPH tiene impacto en la supervivencia post-recaída.

Figura 20. SG tras la recaída post TAPH en función del tiempo desde el TAPH a la recaída (\leq / $>$ 24 meses).



TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. SG: supervivencia global.

2.4. Incidencia de segundas neoplasias de la serie global.

De los 642 pacientes de los que disponíamos de la información y con una mediana de seguimiento de 12 años desde el TAPH, un total de 80 pacientes (12,5%) han desarrollado una segunda neoplasia; con una mediana de tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de la neoplasia de 5,3 años (rango: 3 meses - 24 años). La incidencia acumulada de segundas neoplasias a los 5, 10 y 15 años es del 5,2%, 8,6% y 11,3%, respectivamente. El 47,5% (38/80) de las neoplasias fueron tumores sólidos; incluyendo piel y el 42,5% (34/80) leucemias mieloide agudas (LMAs) y/o síndromes mielodisplásicos (SMDs). Hubo 2 casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), una leucemia mieloide crónica (LMC), una enfermedad de Hodgkin (EH) y 4 casos no especificados, todos ellos resumidos en la tabla 7.

Tabla 7. Neoplasias secundarias.

NEOPLASIAS	SERIE COMPLETA (n=642)
Tumores sólidos	38 pacientes
LMA/SDM	34 pacientes
LAL	2 pacientes
LMC	1 paciente
EH	1paciente
Otros	4 pacientes (5%)
SMD: Síndrome mielodisplásico, LMA: Leucemia mieloide aguda, LAL: Leucemia aguda linfoblástica, EH: Enfermedad de Hodgkin.	

Los 34 casos documentados de LMA/SMD (5,3%) aparecen con una mediana de tiempo desde el TAPH hasta su diagnóstico de 4,2 años (rango: 3 meses - 15,5 años). Su incidencia acumulada es de 2,6% a los 5 años, de 4,3% a los 10 años y de 5% a 15 años desde el trasplante. En los 38 casos documentados de tumores sólidos (6%), la mediana de tiempo desde el TAPH hasta su diagnóstico es de 8,3 años (rango: 6 meses - 24,4 años). La incidencia acumulada de estos tumores es de 1,8% a los 5 años, de 3,5% a los 10 años y de 4,9% a los 15 años desde el trasplante.

El 61% (n=49) de los enfermos con diagnóstico de una segunda neoplasia han fallecido, el 50% de los mismos habían sido trasplantados en RC. La muerte se produjo en 37 pacientes a consecuencia de la propia neoplasia, en 6 casos debido a la progresión del linfoma, en 3 casos por un cuadro séptico y en 2 casos por causa no conocida. En relación al tipo del tumor desarrollado, el 68% (23/34) de los enfermos diagnosticados de LMA/SMD han fallecido, en 14 casos como consecuencia de LMA/SMD; frente al 50% (19/38) de los pacientes fallecidos cuando el diagnóstico fue de tumor sólido, 15 de ellos fallecidos por el tumor, ($P=NS$). Por tanto, del total de las muertes producidas en la serie global, el 16% fueron consecuencia de la segunda neoplasia.

3. Análisis de los factores pronósticos de la serie global. Análisis univariante.

3.1. Supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Se ha realizado un análisis univariante de los factores que se relacionan con el pronóstico de los pacientes. Los pacientes a los que se reinfundió SP como fuente de CPH (n=548) alcanzaron una mejor SLP ($P=0.02$) y una mejor SG ($P=0.001$) respecto a los pacientes que recibieron únicamente células procedentes de la MO (n=94). Los pacientes que recibieron el trasplante en el primer año del diagnóstico del LF (n=176) tuvieron una mejor SLP ($P=0.02$) que el resto de pacientes (n=462). No se demostró un beneficio ni en la SLP ni en la SG en función del uso de antraciclinas ni de fludarabina como parte del tratamiento de inducción, ni tampoco en función del uso de regímenes de acondicionamiento con ICT + Cy frente a sólo QT. El purgado de las células progenitoras tampoco tuvo impacto en el pronóstico. El efecto del rituximab será analizado más adelante.

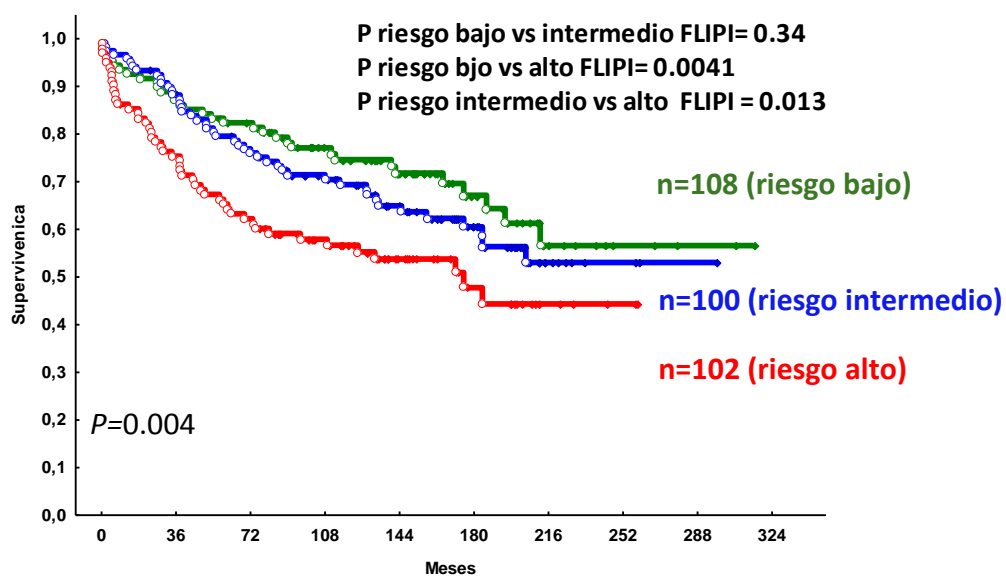
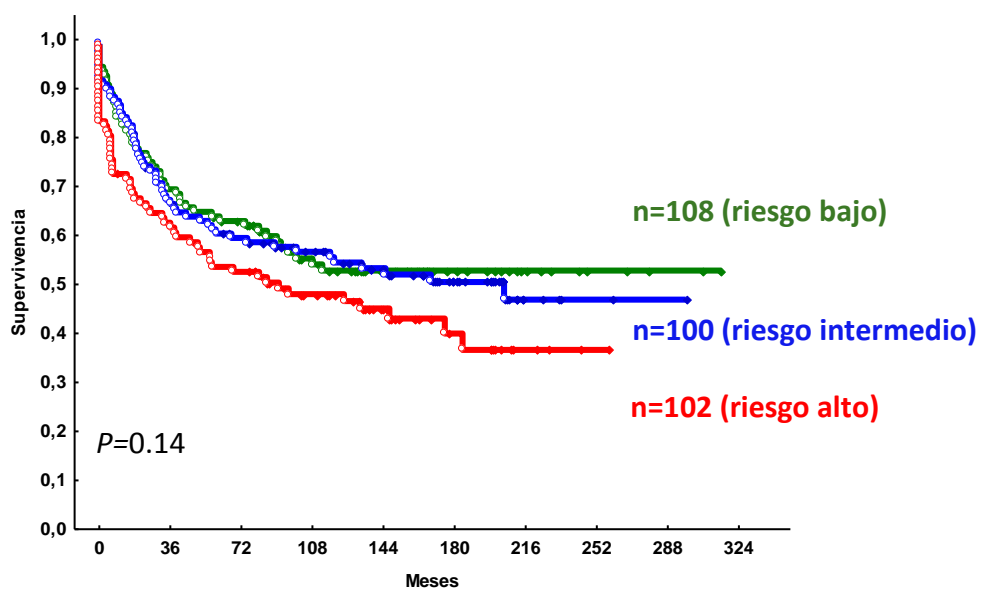
Las variables relativas a las características de los enfermos al diagnóstico que predijeron, de manera significativa, una menor SLP y/o SG se recogen en la tabla 8 y fueron: la edad > 46 años, el sexo masculino, el estado de la enfermedad al trasplante, el estadio Ann Arbor III-IV, el ECOG > 1, la LDH elevada, la B₂ microglobulina elevada, la presencia de más de 4 áreas ganglionares afectadas, el IPI, el IPI ajustado a la edad y el FLIPI.

Tabla 8: Análisis univariante de los factores predictores de una menor SLP/SG.

	SLP (<i>P</i> valor)	SG (<i>P</i> valor)
MO como fuente de CPH	0.02	0.001
Tiempo dx-TAPH > 1 año	0.02	0.04
Edad > 46 años	0.09	0.003
Sexo: Varón	<10 ⁵	<10 ⁵
B₂ microglobulina elevada	NS	0.08
LDH elevada	0.02	0.004
> 4 áreas nodales	0.01	0.08
IPI	0.008	0.0002
IPI ajustado a la edad	0.03	0.0008
FLIPI	NS	0.005
MO: médula ósea. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyético. LDH: lactato deshidrogenasa. IPI: índice pronóstico internacional. FLIPI: índice pronóstico internacional para el linfoma folicular. NS: no significativo.		

La figura 21 recoge las curvas de SLP y la SG en función del índice pronóstico FLIPI, donde se observa que los paciente que pertenecían al grupo de alto riesgo tienen una peor SG que aquellos incluidos en los grupos de riesgo bajo o intermedio.

Figura 21. SLP (arriba) y SG (abajo) según FLIPI.



FLIPI: índice pronóstico para el linfoma folicular. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

3.2. Mortalidad no relacionada.

Las variables que se asociaron con la MNR en el análisis univariante fueron la edad > 46 años ($P=0.08$), el uso de antraciclinas previamente al TAPH ($P=0.03$), la MO como fuente de células progenitoras infundidas ($P=0.004$) y el estado de la enfermedad en el momento del TAPH ($P=0.006$). Sin relación con el resto de las variables estudiadas.

3.3. Incidencia acumulada de recaídas.

Las variables que predijeron una mayor incidencia de recaída en el análisis univariante fueron: el sexo masculino ($P=0.0001$), la MO como única fuente de células progenitoras infundidas ($P=0.04$), la LDH elevada ($P=0.001$), la presencia de Síntomas B ($P=0.006$), el ECOG >1 ($P=0.01$), la presencia de más de 4 áreas nodales afectadas ($P=0.003$), el IPI ajustado a la edad ($P=0.001$), el FLIPI ($P=0.009$), el hecho de no haber recibido rituximab previamente al TAPH ($P=0.004$), y el estado de la enfermedad al trasplante ($P<10^5$).

3.4. Incidencia de segundas neoplasias.

En cuanto a las segundas neoplasias la edad ($P=0.08$) y el sexo masculino ($P=0.01$) se asociaron a un aumento en su incidencia. Concretamente, en el caso de LMA/SMDs, sólo la edad > 46 años se asoció con una mayor incidencia ($P=0.008$) de las mismas. Ni el estado de la enfermedad al TAPH, ni el uso de

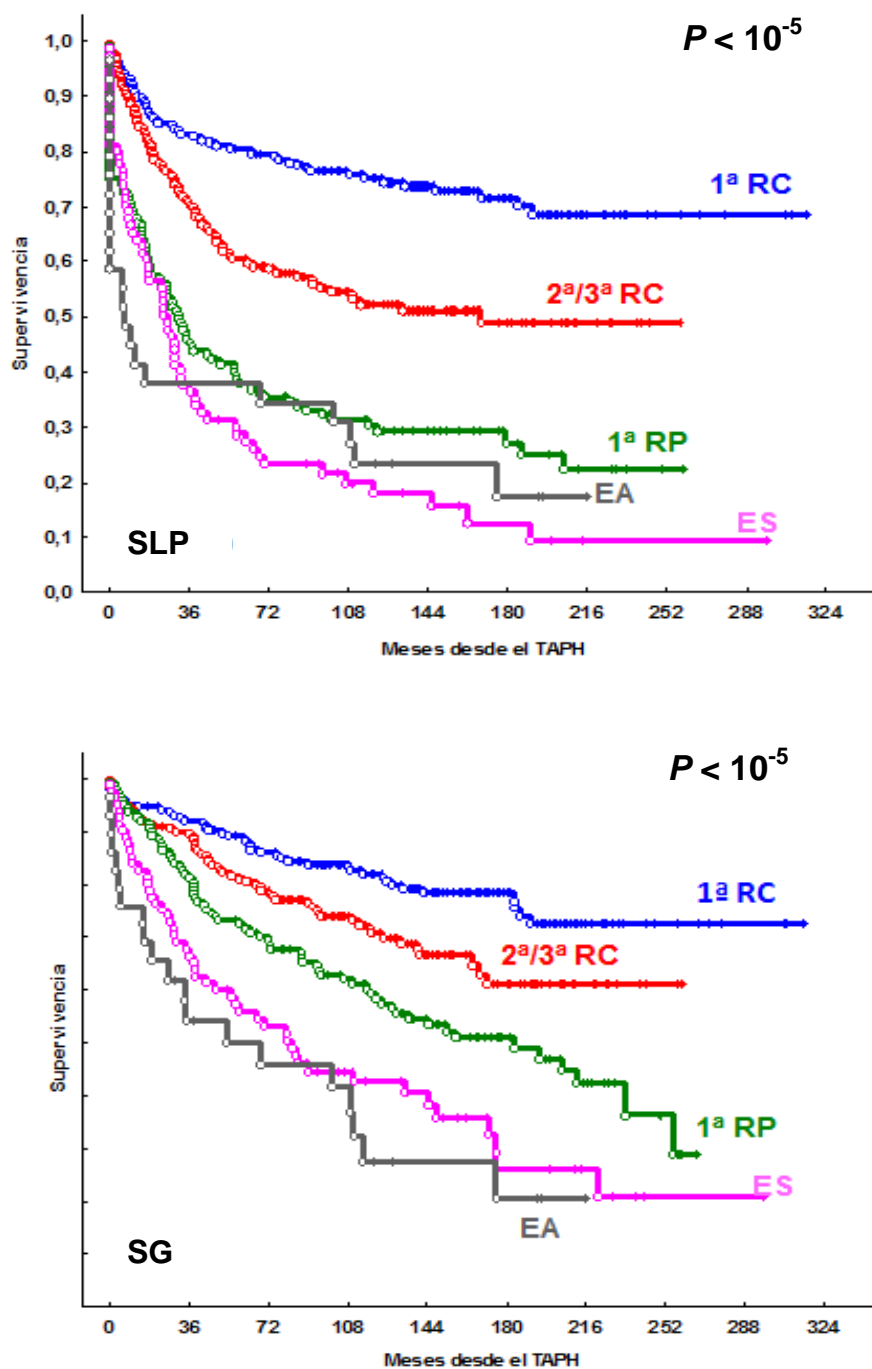
antraciclínicas o fludarabina o rituximab previamente al trasplante, ni el origen de las células progenitoras, ni el uso de acondicionamientos basados en ICT tuvieron impacto en la emergencia de segundas neoplasias. Finalmente, se realizó un análisis para evaluar el riesgo de morir como consecuencia de una neoplasia secundaria, resultaron ser predictivos de una mayor mortalidad la edad ($P=0,08$), el sexo masculino ($P=0.0009$) y el estado de la enfermedad en el momento de realizar el TAPH ($P=0.09$).

4. Importancia del estado de la enfermedad en el momento del TAPH. Análisis detallado de la 1ª RC.

El estado de la enfermedad en el momento de realizar el TAPH es, probablemente, la variable con mayor interés para el pronóstico de los pacientes. Aquellos enfermos trasplantados en RC presentan un gran beneficio en términos de SLP y SG respecto a los trasplantados en un estado diferente a la RC (SLP $P < 10^{-5}$; SG $P < 10^{-5}$). Concretamente, los pacientes trasplantados en 1ª RC han demostrado tener significativamente el mejor pronóstico. Estos enfermos trasplantados en 1ª RC presentan una SLP estimada a los 5, 10 y 15 años del 80%, 75% y 70% respectivamente; y una SG a los 5, 10 y 15 años fue del 89%, 87% y 82%, respectivamente en comparación con una mediana de SLP de 9.2 años y una SG final del 58% para los pacientes trasplantados en 2ª RC ($P < 0.0005$). A su vez, estos pacientes trasplantados en 2ª RC tuvieron mejor pronóstico que los trasplantados en 1ª RP, que tuvieron una mediana de SLP de 31 meses y una mediana SG de 118 meses ($P < 0.0005$) (figura 22).

Además, como ya hemos expuesto previamente, los pacientes trasplantados en 1ª RC presentan, si cabe, unas peores características iniciales que los enfermos sometidos a TAPH en un estado diferente.

Figura 22. SLP (arriba) y SG (abajo) según del estado de la enfermedad al TAPH.



RC: Respuesta Completa, RP: Respuesta parcial, ES: Enfermedad Sensible. EA: Enfermedad Abierta. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

El impacto que tiene el estado de la enfermedad en el momento del TAPH (RC o RP) sobre la SLP y la SG continúa presente cuando analizamos solamente los enfermos que han sido tratados previamente al TAPH con rituximab. De los enfermos trasplantados en RC un total de 134 enfermos habían recibido rituximab (67 en 1º RC, 60 en 2ª RC, 7 en 3ª RC) y de los trasplantados en RP un total de 45 habían recibido rituximab (22 en 1ª RP y 23 en enfermedad sensible). Los enfermos trasplantados en RC tuvieron una mejor SLP ($P < 10^{-5}$) y una mejor SG ($P = 0.05$) que los trasplantados en RP.

4.1. Análisis de mortalidad en trasplantados en 1ª RC.

De los 203 pacientes trasplantados en 1ª RC un total de 44 casos han muerto (22%), en 24 casos (55% del total de las muertes) la muerte fue consecuencia directa del LF. Las causas de muerte aparecen en la tabla 9.

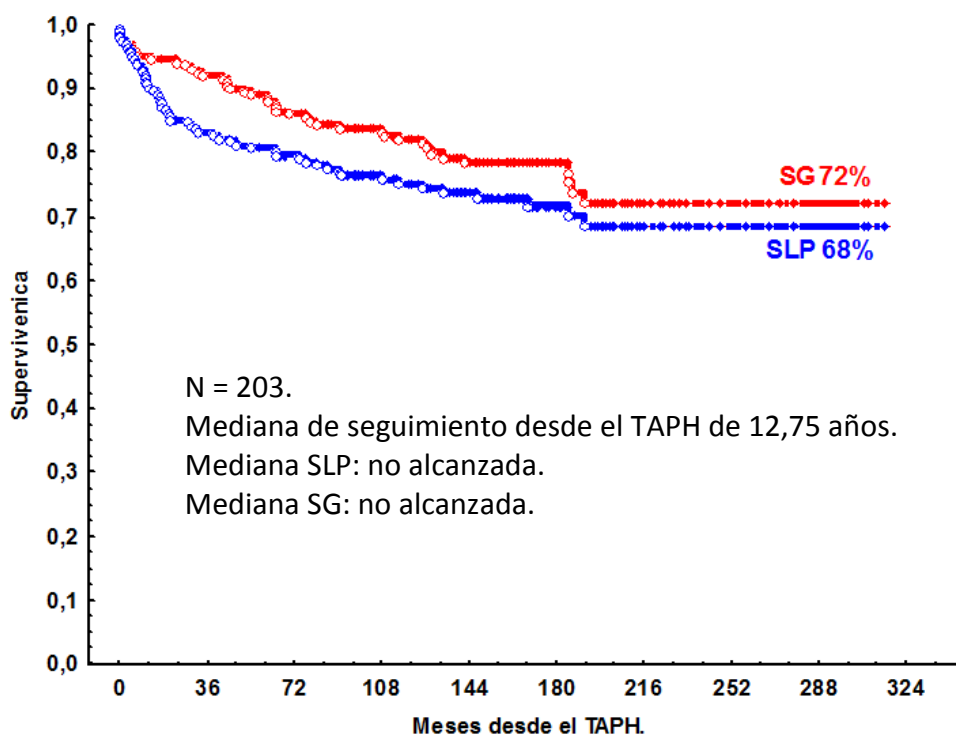
Tabla 9. Causas de Muerte de la 1ª RC.

MUERTE			Nº pacientes (%)
Tras evidenciarse progresión del linfoma			24 (55%)
Sin evidencia de progresión	<1 año tras TAPH (4 pacientes)	Hemorragia: 2 pts. No relacionada: 1 pt Desconocida 1 pt	20 (45%)
	>1 año tras TAPH (16 pacientes)	Neoplasia: 7 pts. Infección: 2 pts. No relacionada: 1 pt. FMO: 1 pt. No conocida: 1 pt.	
Pts: pacientes. FMO: fracaso multiorgánico			

4.2. SLP y SG en trasplantados en 1ª RC.

Un “plateau” emerge en las curvas de SLP y de SG a partir de los 15.9 años de seguimiento (figura 23). Más allá de los 10 años de seguimiento solamente han fallecido 8 pacientes. En 5 de ellos la muerte tuvo lugar tras haberse producido la recaída de la enfermedad: 2 pacientes murieron por causas no relacionadas, otros 2 como consecuencia de segundas neoplasias y uno a consecuencia directa de la progresión del linfoma. Los 3 pacientes restantes murieron sin evidencia de progresión de la enfermedad: 2 por segundas neoplasias y uno por causa desconocida.

Figura 23. SLP y SG de los enfermos trasplantados en 1ª RC.



SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

El número de líneas de tratamiento necesarias para alcanzar la 1ª RC, solo una línea (n=114) frente a 2 o más líneas (n=85), no tuvo impacto pronóstico ni en términos de SLP ($P=0.3$) ni en SG ($P=0.08$); aunque sí se demuestra una tendencia.

4.3. Análisis univariante en trasplantados en 1ª RC.

Las variables que en el análisis univariante predijeron una SLP o SG más corta en este subgrupo de enfermos trasplantados en 1ª RC están recogidas en la tabla 10.

Tabla 10: Análisis univariante de los factores predictores de una < SLP/SG.

	SLP (<i>P</i> valor)	SG (<i>P</i> valor)
Edad > 46 años	NS	0.04
Sexo: Varón	0.005	0.009
B₂ microglobulina elevada	NS	0.04
Estadio Ann Arbor III-IV	0.02	0.01
IPI ajustado a la edad	0.03	0.0008
IPI: índice pronóstico internacional.		

5. Eficacia del TAPH en pacientes previamente tratados con rituximab.

Nuestros pacientes recibieron el anticuerpo monoclonal anti CD20 rituximab, junto con la quimioterapia convencional, a partir de su incorporación como estándar terapéutico para enfermos con linfoma folicular. Casi un tercio del total de nuestros enfermos, 184 pacientes (30%), recibieron este anticuerpo monoclonal en algún momento previo a la realización del trasplante autólogo, bien como parte del tratamiento de primera línea o como parte del tratamiento de rescate. En los pacientes trasplantados en 1ª RC lo recibieron 60 enfermos (34%) y en los trasplantados en 2ª o 3ª RC lo recibieron 63 pacientes (35%). Al comparar las características de ambos grupos encontramos que, a nivel de la serie global, los pacientes que recibieron rituximab tenían una mediana de seguimiento más corta, eran más mayores ($P=0.01$), tenían niveles de LDH más elevados ($P=0.02$) y más porcentaje de pacientes con FLIPI 2 de alto riesgo al diagnóstico ($P=0.05$). Por otra parte, en el subgrupo de enfermos que no habían sido tratados con Rituximab había más pacientes con un estadio Ann Arbor avanzado al diagnóstico y con más de 4 áreas ganglionares afectadas al diagnóstico (Tabla 11).

Tabla 11: Características de los pacientes al diagnóstico y características relativas al TAPH en función de la exposición al rituximab previo al TAPH.

	Sí rituximab (n=184)	No rituximab (n=456)	P valor
Mediana de seguimiento desde el TAPH	9 años	14,5 años	$<10^{-5}$

Edad (años)	49 (22-73)	47 (15-68)	0.01
Sexo masculino	52% (95/184)	49% (213/436)	0.49
Estadio Ann Arbor III-IV	87% (159/183)	92% (399/435)	0.05
Síntomas B	31% (52/170)	28% (121/434)	0.46
Masa Bulky (>10 cm)	27% (45/165)	33% (135/409)	0.16
Masa > 6 cm	56% (80/143)	57% (177/312)	0.86
Infiltración Médula ósea	67% (111/164)	63% (257/411)	0.36
Hemoglobina < 12 g/dl	23% (28/121)	47% (45/191)	0.84
B₂ microglobulina elevada	62% (99/160)	62% (164/266)	0.99
LDH elevada	30% (48/161)	21% (92/367)	0.02
> 4 áreas nodales afectadas	34% (43/127)	45% (102/228)	0.04
FLIPI			
Bajo	34% (41/120)	33% (67/206)	0.85
Intermedio	35% (42/120)	38% (78/206)	0.59
Alto	31% (37/120)	29% (61/208)	0.7
FLIPI 2			
Bajo	20% (24/120)	24% (45/187)	0.4
Intermedio	34% (41/120)	40% (75/187)	0.29
Alto	46% (55/120)	36% (67/187)	0.05
Tiempo del diagnóstico al TAPH > 12 meses	75% (131/175)	70% (304/431)	0.2
Acondicionamiento con ICT	0,5% (1/182)	24% (101/436)	<10⁻⁵
SP como fuente de CPH	97% (155/159)	80% (329/411)	<10⁻⁵
FLIPI: índice pronóstico internacional. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyético. ICT: irradiación corporal total. SP: sangre periférica. CPH: células progenitoras hematopoyéticas.			

En el subgrupo de enfermos trasplantados en 1ª RC, había más pacientes en el grupo de enfermos tratados con que precisaron de más de una línea de tratamiento para alcanzar la RC, en comparación con el grupo de pacientes vírgenes para el rituximab (52% frente a 36%, $P=0.02$). En el grupo de tratados con rituximab también había un mayor número de enfermos de alto riesgo según FLIPI 2 al diagnóstico (46% frente a 33%, $P=0.1$).

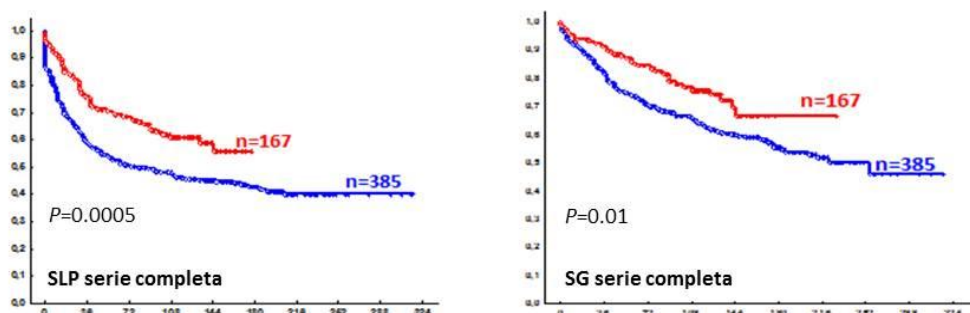
Los pacientes que fueron expuestos a rituximab previamente a la realización del TAPH presentan un mejor pronóstico que los no expuestos. La figura 20 muestra como la mediana de SLP no fue alcanzada en los enfermos que recibieron rituximab mientras que la mediana de SLP en los pacientes vírgenes para el no rituximab fue de 74 meses, $P=0.0006$ (figura 24). La mediana de SG tampoco fue alcanza en el grupo de pacientes expuestos a rituximab, y la mediana de SG fue de 221 meses para los no expuestos, $P=0,002$ (figura 25). En el subgrupo de pacientes trasplantados en 2ª y 3ª RC el beneficio del tratamiento con rituximab previo al TAPH fue todavía mayor, como recoge la figura 21. La mediana de SLP no fue alcanzada en los enfermos expuestos a rituximab mientras que la mediana de SLP en los no expuestos fue de 92 meses, $P=0.002$ (figura 25). La mediana de SG no fue alcanza en ninguno de los grupos (figura 25); siendo la SG en los pacientes expuestos a rituximab a los 5 años del 91% y a los 10 años del 86% frente a una SG a los 5 años del 76% y a los 10 años del 63% en el grupo de pacientes no expuestos, $P=0.01$. Al analizar los enfermos trasplantados como parte del tratamiento de rescate, pero incluyendo a los enfermos con enfermedad

sensible, persistieron los beneficios en SLP ($P=0.01$) y SG ($P=0.01$) a favor de los expuestos a rituximab.

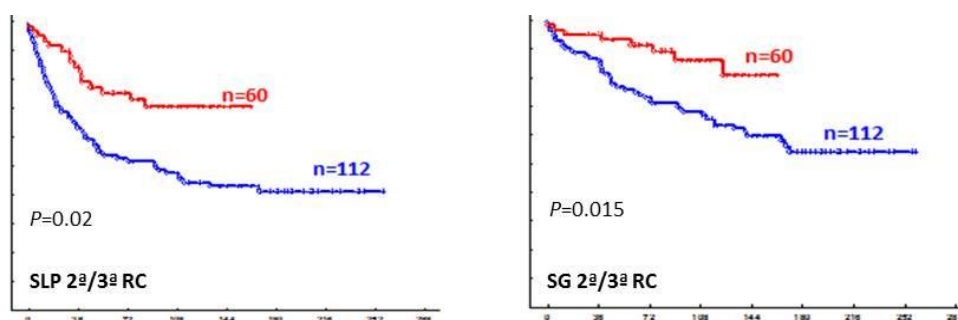
Figura 24. SLP y SG de la serie completa (superior) y de la 2ª/3ªRC (inferior) en función de la exposición al rituximab previo al TAPH.

■ Rituximab ■ No rituximab

Rituximab: Mediana de seguimiento 9 años. No rituximab: Mediana de seguimiento 15,5 años.



Rituximab: Mediana de seguimiento 7,3 años. No rituximab: Mediana de seguimiento 13 años.



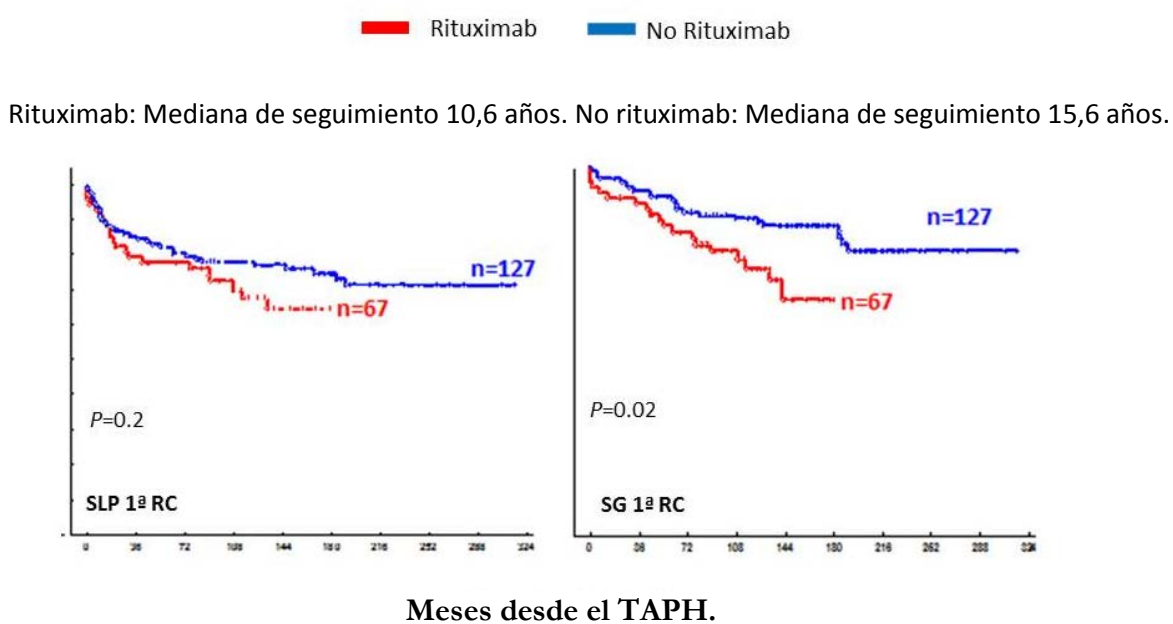
Meses desde el TAPH

SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Sorprendentemente, este beneficio no se objetivó en los enfermos trasplantados en 1ª RC, en donde aquellos vírgenes para el rituximab previo al

TAPH mostraron incluso un mejor pronóstico (figura 25). Ni la mediana de SLP ni la mediana de SG fue alcanzada en ninguno de los dos grupos; siendo la SG estimada a los 5 años en los pacientes expuestos a rituximab del 91% y a los 10 años del 84% frente a una SG estimada a los 5 años del 83% y a los 10 años del 72% en el grupo de pacientes no expuestos, $P=0.02$.

Figura 25. SLP y SG de los pacientes trasplantados en 1ª RC en función de la exposición al rituximab previo al TAPH.



SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

6. Análisis multivariante de supervivencia

Se realizó un análisis multivariante de los variables que, en el análisis univariante, se asociaron significativamente a mortalidad y progresión de la enfermedad. La tabla 12 se recoge el estudio multivariante de la serie global.

Tabla 12. Análisis multivariante de la serie global.

	SG		SLP	
	HR (IC 95%)	P valor	HR (IC 95%)	P valor
Edad > 47 años al diagnóstico	1,37 (1,12 - 1,62)	0.01	NA	NA
Sexo femenino	0,57 (0,31 - 0,83)	<10 ⁻⁵	0,63 (0,43 - 0,87)	<10 ⁻⁵
Estado del LF al TAPH	2,12 (1,93 - 2,31)	<10 ⁻⁵	2,15 (1,99 - 2,31)	<10 ⁻⁵
Rituximab pre-TAPH	0,68 (0,5 - 0,86)	0.02	0,66 (0,4 - 0,94)	0.003
FLIPI al diagnóstico (alto vs intermedio vs bajo)	1,34 (1,06 - 1,62)	0.04	NA	NA
ECOG > 1 al diagnóstico	1,57 (1,25 - 1,92)	0.01	NA	NA
LDH elevada al diagnóstico	NA	NA	1,33 (1,08 - 1,58)	0.03
Tiempo desde el diagnóstico al TAPH	NA	NA	1,45 (1,2 - 1,6)	0.004
TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, R: Rituximab. NA: no aplicable.				

La tabla 13 recoge el resultado del estudio multivariante en los pacientes trasplantado en primera RC.

Tabla 13. Análisis multivariante de los trasplantados en 1ª RC.

	SG		SLP	
	HR (IC 95%)	Pvalor	HR (IC 95%)	Pvalor
Estadio Ann Arbor al diagnóstico.	6,9 (5,9 – 7,9)	0.0001	5,4 (4,48 - 6,32)	0.0003
Sexo femenino	0,34 (-0,28 - 0,06)	0.001	0,3 (0,19 - 0,91)	0.0005
Rituximab pre-TAPH	0,53 (-0,1 – 0,86)	0.05	NA	NA
B₂microglobulina elevada al diagnóstico	2,4 (1,06 – 1,62)	0.04	NA	0.06
TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, R: Rituximab, dx: diagnóstico.NA: no aplica.				

7. Recaída temprana tras el TAPH. SLP a los dos años del TAPH y “RC30” como nuevos “end points” terapéuticos en pacientes con LF sometidos a TAPH.

Hemos definido como recaída temprana a aquella que se produce en los primeros 24 meses tras la realización del TAPH. En nuestra serie, un total de 626 enfermos con LF han sido sometidos a TAPH en situación de quimiosensibilidad, bien como parte de la primera respuesta (203 casos en 1ª RC y 140 casos en 1ª RP) o como parte del tratamiento de rescate (174 casos en 2ª RC, 28 casos in 3ª RC y 81 casos en 2ª o 3ª RP). El 31% y el 40% de estos pacientes pertenecen al grupo de alto riesgo según FLIPI y FLIPI 2, respectivamente. El 30% de los enfermos han recibido rituximab antes de la realización del TAPH. El status de la enfermedad tras el TAPH fue evaluable en 615 pacientes, encontrándose 569 casos (92%) en RC, 27 casos (4%) en RP y 19 casos (3%) habían progresado o muerto en el momento de la evaluación.

De la serie global un 25% de los pacientes (n=154) recayeron de manera temprana, es decir, durante los primeros 24 meses tras el TAPH, un 71% (n=447) no progresó ni murió durante los 2 primeros años desde el TAPH, y un 4% (n=25) murió durante los primeros años desde el TAPH, pero sin haber presentado recaída de la enfermedad. Este último grupo fue excluido del análisis. De los 405 enfermos sometidos a trasplante en RC, un 16% (n=63) recayó durante los primeros 2 años desde el TAPH, un 80% (n=325) no progresó ni murió durante los 2 primero años desde el trasplante y un 4% (n=17), murió

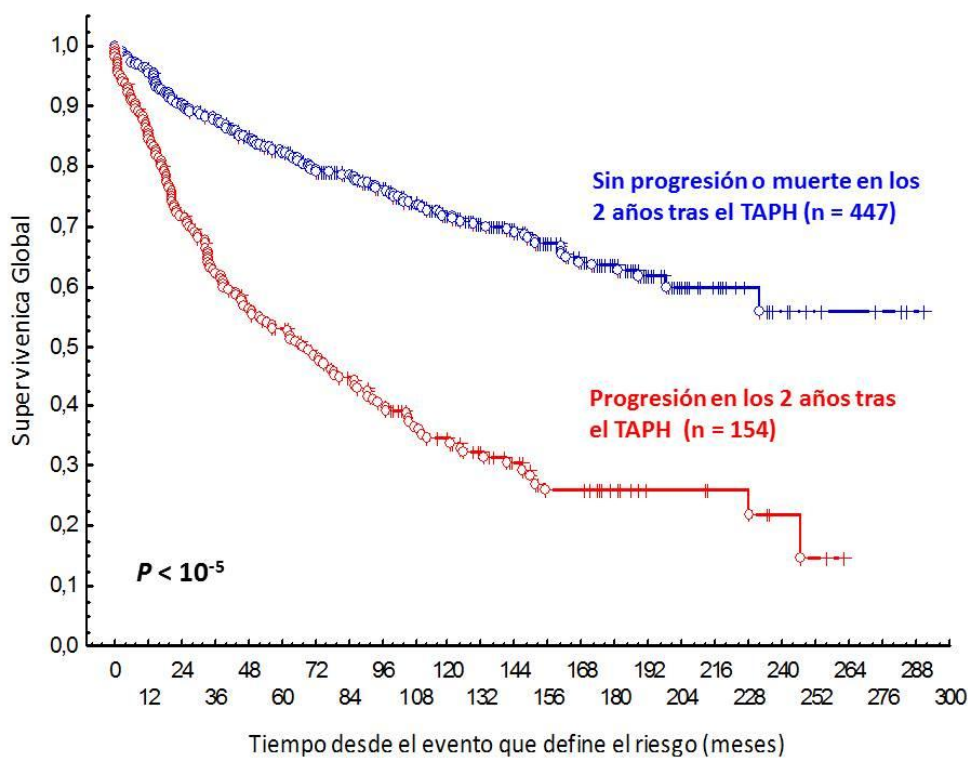
durante los primeros años desde el TAPH, pero sin haber presentado recaída de la enfermedad y fueron excluidos del análisis.

Los pacientes del grupo que recae en los primeros dos años desde el TAPH son mayores (mediana de edad 49 frente a 47 años, $P=0.1$), con más frecuencia varones ($P=0.02$), con LDH ($P=0.2$) y con B₂ microglobulina ($P=0.01$) más elevadas al diagnóstico. También hay un mayor número de enfermos vírgenes para el uso del rituximab previo al TAPH ($P=0.02$). En los pacientes trasplantados en 2ª y 3ª RC, una duración inferior a 12 meses de la primera remisión seleccionó a un subgrupo de enfermos con mayor riesgo de recaída temprana tras el TAPH (65% frente al 32%, $P=0.0007$). Ni los índices pronósticos FLIPI ni FLIPI 2, ni otras variables fueron relevantes, quizás por el escaso número de pacientes con recaída temprana.

La mediana de seguimiento de la serie desde el TAPH y desde la recaída post-TAPH para los pacientes que progresaron es de 11,8 años y de 8,7 años, respectivamente. El tener una recaída dentro de los primeros dos años desde el TAPH se asoció con un acortamiento de la SG en todos los contextos, con los siguientes datos: serie global [HR 6,8 (CI 95%: 6.5-7.1, $P=10^{-5}$)] (figura 26), enfermos trasplantados en RC [HR 8,9 (CI 95%: 8.4-9.3, $P<10^{-5}$)] (figura 27) y enfermos trasplantados en RP [HR 3.9(CI 95%: 3.4-4.3, $P<10^{-5}$)]. En el subgrupo de pacientes tratados con rituximab previamente al TAPH ($n=179$) el hecho de no recaer durante los dos siguientes años del trasplante se continuó asociando con una mejoría de la SG [HR 7,5 (IC 95%: 7.2-7.8, $P=10^{-5}$)]

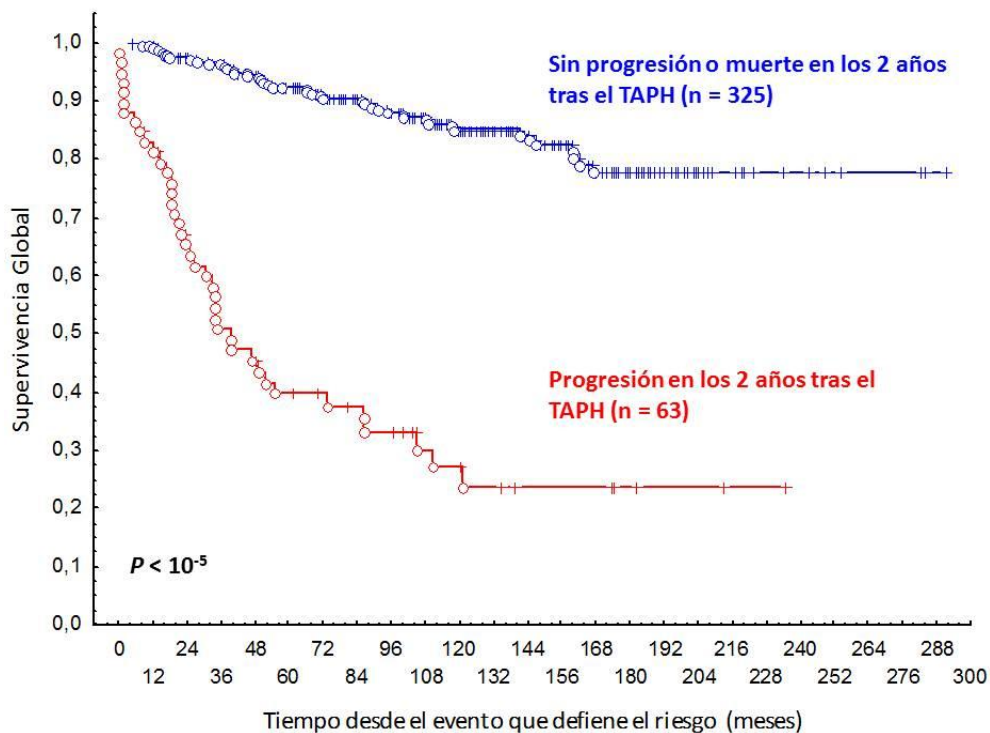
Para los pacientes que experimentan una recaída temprana, el único factor que es predictivo para una inferior SG tras la recaída es la presencia de más de 4 áreas ganglionares presentes al diagnóstico ($P=0.04$). No hay diferencias en función del uso del rituximab previo al TAPH.

Figura 26. SG desde el evento que define el riesgo tras el TAPH en la serie global.



TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

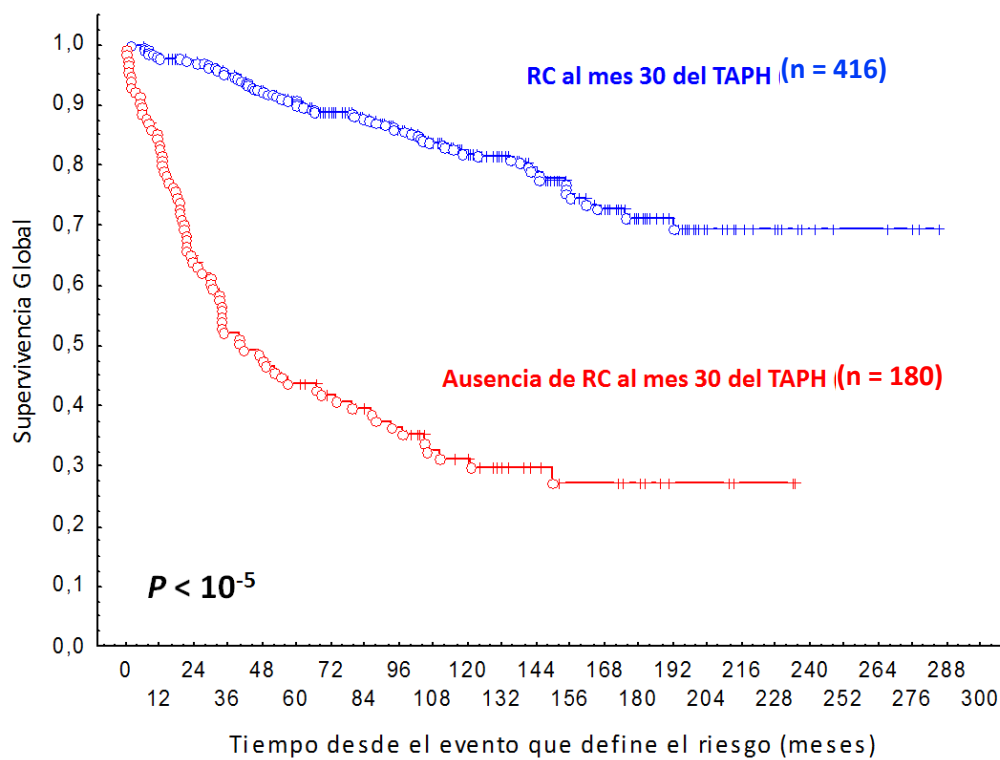
Figura 27. SG desde el evento que define el riesgo tras el TAPH en los trasplantados en RC.



TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Así mismo, para aquellos pacientes que se encuentran en situación de respuesta completa o parcial tras la realización del TAPH (n=596; 97%), la ausencia de RC al mes 30 del TAPH o “RC30” (n=180), se asocia con un disminución de la SG: HR 7.8 (IC 95%: 7.2-8.4, $P < 10^{-5}$), como así muestra la figura 28.

Figura 28. SG en función de “CR30” desde el momento del TAPH.



TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. RC: respuesta completa.

“Aunque la verdad de los hechos resplandezca, siempre se batirán los hombres en la trinchera sutil de las interpretaciones”.

Gregorio Marañón

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN.

1. Mediana de seguimiento y características generales.

El presente estudio describe el pronóstico de una larga serie de pacientes con linfoma folicular sometidos a TAPH entre los años 1989 y 2007, en un total de 31 hospitales españoles. Es uno de los estudios con más largo seguimiento que evalúa el papel del TAPH en el LF, y el más largo que incluye enfermos tratados con rituximab: la mediana de seguimiento global de la serie es de 14,4 años desde la fecha de diagnóstico y de 12 años desde el TAPH. No existen estudios que evalúen el papel del trasplante, ni en primera remisión [18, 129] [17, 18, 70, 102] ni en subsiguientes remisiones [111] [130], que tengan un seguimiento tan largo como el de nuestra serie. De esta manera, a pesar del carácter retrospectivo de nuestro estudio, su largo seguimiento permite dar una medida de la eficacia del TAPH en el LF, poniendo en evidencia la ausencia de recaída en muchos pacientes.

En este tipo de linfoma, son indispensables seguimientos muy prolongados para poder emitir conclusiones sobre el impacto de los tratamientos sobre la supervivencia, pues se trata de una enfermedad con una historia natural muy prolongada en la que, además, se dispone de múltiples líneas eficaces de rescate [19, 22, 23]. Un seguimiento insuficiente puede resultar inapropiado para demostrar beneficios en términos de SG, que es el “end point” primario utilizado

en muchos estudios y ensayos clínicos, y resultar en el abandono o desinterés por tratamientos eficaces como el TAPH.

Excepto por la edad, como es de esperar en una serie de pacientes sometidos a trasplante [18, 71, 89], los pacientes incluidos en el presente trabajo pueden considerarse un grupo estándar representativo de enfermos con LF, puesto que sus características al diagnóstico no difieren sustancialmente de las características de los enfermos con diagnóstico de LF de “novo” [131]. Si consideramos los artículos originales que dieron nombre a las índices pronósticos FLIPI [52] y FLIPI 2 [24], nuestros pacientes presentan índices pronósticos más desfavorables; el 40% de nuestros enfermos evaluables se encuentran en el grupo de alto riesgo según el índice FLIPI, lo que supone que nuestro grupo de pacientes tenga peores características al diagnóstico respecto a la mayoría de los estudios que evalúan el papel del TAPH en el LF [18, 70, 73, 102, 114]. En cuanto al grado histológico de nuestra serie, a nivel global el 12% de los enfermos trasplantados pertenecía a un grupo histológico grado 3; y concretamente, en los pacientes trasplantados en 1ª RC el 21% pertenecían a este grupo. Los estudios que evalúan el trasplante en 1ª RC recogen pacientes muy dispares en cuanto a su clasificación anatomopatológica, oscilando los pacientes con LF grado 3 entre el 2% [102] y el 29% [18, 130] según la serie consultada. Si comparamos a nuestros enfermos con los incluidos en los estudios que evalúan el papel del mantenimiento con rituximab en el LF, observamos que nuestros pacientes, con una mediana de edad de 47 años al diagnóstico y de 49 años en el momento del

TAPH, son más jóvenes [88, 91, 92, 107, 108], aunque presentan características iniciales similares [91, 92, 107].

Este estudio reúne un número muy grande de pacientes, un total de 655 enfermos, estando el 62% en RC en el momento del TAPH. El 31% de los pacientes fueron trasplantados en 1ª RC y probablemente fueron considerados de muy alto riesgo y se les ofreció un TAPH en 1ª RC con intención curativa. [94, 132]. Esta estrategia se está perdiendo con las modalidades terapéuticas actuales, pero durante mucho tiempo se consideró una opción terapéutica en pacientes de alto riesgo, como así lo demuestran otros grandes estudios retrospectivos [71, 73].

El tratamiento de inducción fue en el 83% de los casos un régimen basado en antraciclinas, y el 30% recibió rituximab de manera previa al TAPH; estrategia de tratamiento utilizada actualmente en la gran mayoría de enfermos con LF.

En cuanto a los procedimientos del TAPH en la serie pueden ser considerados estándar. La mediana de células CD34+ infundidas fue de 3×10^6 células CD34+/kg de peso, que es adecuada según los diferentes trabajos [63]. Además, el 81% de los enfermos recibieron SP como fuente de progenitores hematopoyéticos, de elección en la actualidad en los trasplantes autólogos, por producir menor número de complicaciones infecciosas y un injerto más rápido [53, 59, 61]. El acondicionamiento que recibieron nuestros enfermos fue en su mayoría poliquimioterapia, en la mayoría con BEAM, un régimen usado en un gran número de los estudios publicados [18, 114].

2. Resultados de la serie global. Análisis de los factores asociados a un pronóstico más desfavorable.

En este estudio, con una mediana de seguimiento de 12 años desde el TAPH, la SG y SLP estimadas a los 10 años es del 66% y 49% y a los 15 años del 59% y 45%, respectivamente. Estos resultados, incluso excluyendo los enfermos trasplantados en 1ª RC, son mejores que los conseguidos con la quimioterapia convencional, como reportan los estudios que comparan la evolución de pacientes sometidos a TAPH con controles históricos no sometidos a trasplante [72, 133, 134] e incluso mejores que los que usan inmunoterapia de mantenimiento [91-93, 96, 107].

No existen apenas estudios que evalúen el valor del TAPH en una serie amplia y diversa de pacientes con LF. El único estudio de estas características publicado, en el que se incluyeron un total de 693 enfermos [71], también obtuvo datos más favorables que los controles históricos. Con una mediana de seguimiento de 10,2 años, la SG y SLP estimada a los 10 años fue del 52% y 31% y a los 15 años del 47% y 27%, respectivamente. Estos resultados son discretamente peores que los de nuestra serie, pudiendo estar en relación con el hecho de que en esta serie ningún enfermo había sido expuesto a rituximab con anterioridad; además, incluyeron menos enfermos en RC (45% vs 62%) y más con RP (22% vs 47%) en el momento del TAPH en comparación con nuestra serie.

El sexo masculino, la edad, la LDH elevada, la presencia de más de 4 áreas ganglionares afectadas, y el IPI al diagnóstico de la enfermedad son las únicas variables relativas a las características del enfermo, y por ello no modificables, que han tenido un impacto desfavorable en la mortalidad y en el riesgo de recaer. El impacto del sexo no emergió en ninguno de los análisis que formalizó el índice FLIPI [24, 52]; sin embargo, el ensayo prospectivo PRIMA [92] sí que encontró que las mujeres que recibían mantenimiento con rituximab alcanzaban una SLP más prolongada que los varones. En cuanto a los índices FLIPI y FLIPI 2 en nuestros pacientes, únicamente el FLIPI se ha asociado con una peor SLP pero no con una peor SG. La ausencia de diferencias en el FLIPI 2 y en la SG del FLIPI, implica que el TAPH puede llegar a mejorar el pronóstico de los pacientes de alto riesgo. En muchos de los estudios disponibles, si que se encuentran diferencias en la supervivencia en función de índice pronóstico FLIPI de los enfermos al diagnóstico [135]. Como veremos más adelante, al igual que en el presente estudio, los trabajos disponibles que evalúan el impacto pronóstico del FLIPI en enfermos trasplantados en 1ª RC, no existen diferencias en las curvas de supervivencia en función del mismo [18, 70, 73, 129].

El uso de SP periférica como fuente de CPH tuvo un beneficio en términos de SLP y SG, acorde con la mayoría de los estudios publicados [69], y que han asentado su uso como el estándar en este tipo de trasplantes.

Quizás, uno de los datos más interesantes, es la existencia de un número menor de recaídas de manera significativa en los enfermos que son trasplantados

durante el primer año desde el diagnóstico de la enfermedad. Como sabemos, conforme se administran tratamientos de rescate, el número de respuestas y la duración de las remisiones disminuye, aumenta la toxicidad y, probablemente, también el riesgo de desarrollar segundas neoplasias [136] [137]. Quizá debiera ofrecerse el TAPH, que puede ser curativo para un gran número de enfermos, de forma más precoz en la evolución de la enfermedad [71, 138, 139].

En los enfermos trasplantados en 2ª o 3ª RC, la duración de la primera remisión menor a 12 meses se asoció con una peor SLP, coincidiendo con otros estudios de pacientes con linfoma [140].

De gran interés son el uso del rituximab previo al TAPH, bien como tratamiento de inducción o como terapia de rescate, y el estado de la enfermedad en el momento del TAPH, que no solamente tienen un impacto en la mortalidad y en la SLP en el análisis univariante, sino que lo mantienen cuando se ajusta para posibles factores de confusión en el análisis multivariante. Dada su importancia se discutirán en los puntos 3 y 4.

3. Importancia de la calidad de la respuesta en el momento del TAPH.

El estado de la enfermedad en el momento de realizar el trasplante autólogo es, probablemente, la variable con mayor interés para el pronóstico de los pacientes. En nuestra serie, los enfermos trasplantados en RC presentan un gran beneficio en términos de SLP y de SG respecto a los trasplantados en un estado diferente, teniendo los pacientes trasplantados en RP un riesgo de recaer o de morir más de dos veces superior que los trasplantados en RC. Concretamente, los pacientes trasplantados en 1ª RC son los que presentan el mejor pronóstico (SG a los 15 años del 82%), que resultó mejor que el de aquellos trasplantados en 2ª RC (SG a los 15 años del 62%) y éste más favorable que los trasplantados en 1ª RP (SG a los 15 años del 49%). Este impacto continúa presente al analizar solamente a los enfermos que han sido tratados con rituximab previamente a recibir el TAPH. Son numerosos los estudios que demuestran que una mejor respuesta al tratamiento de primera línea en el LF se traduce, sin duda alguna, en una mejor supervivencia [12, 14] . Sin embargo, apenas existen estudios que confirmen estos resultados en pacientes tratados en la era de la inmunoterapia, ni evaluando el papel del TAPH tras alcanzar dicha respuesta, por lo que el impacto de la calidad de la respuesta en nuestra serie es de gran interés. Un estudio publicado en el año 2010 que analizó 536 pacientes con LF [16] e incluía pacientes tratados con inmunoterapia, demostró, con una mediana de seguimiento de casi 15 años, que aquellos enfermos que alcanzaron una RC tras el tratamiento de inducción tuvieron una mejor SG que aquellos que solamente alcanzaron una RP (72% frente a 42%, $P < 0.001$), concluyendo que es necesario idear una estrategia

terapéutica adaptada a la calidad de la respuesta. Otro pequeño estudio [141], cuyo objetivo principal era alcanzar una respuesta de gran calidad antes del TAPH, mediante un tratamiento de inducción basado en 4 ciclos de R-CHOP más 4 ciclos de R-FM, consiguió tanto en los enfermos tratados en la primera línea como en recaída una tasa de RCs del 100% previa al TAPH. Los pacientes tuvieron una SLP a los 10 años del 70% en los trasplantados en 1ª línea y del 60% en el resto, y en una SG a los 10 años del 100% y del 70%, respectivamente.

También se ha demostrado que la profundidad de la respuesta alcanzada tras la inducción medida a través de la enfermedad mínima residual (EMR) tiene impacto en la supervivencia de los pacientes [17, 142].

Por tanto, acorde con nuestros resultados y los de la literatura, los pacientes con linfoma folicular se deben llevar a trasplante con la mayor calidad de respuesta posible. Es recomendable optimizar los tratamientos previos y utilizar técnicas sensibles para evaluar la respuesta, como son la tomografía con emisión de positrones [45] o la EMR [17, 18].

3.1 TAPH como terapia de consolidación en primera línea.

Los pacientes trasplantados en 1ª RC tienen, significativamente, un mejor pronóstico, a pesar de que las características iniciales de los enfermos trasplantados en 1ª RC son peores a la de los trasplantados en otro tipo de respuesta y que muchos de ellos requieren de más de una línea de tratamiento para

obtener la respuesta completa. Además, en estos enfermos ni los índices pronósticos FLIPI y FLIPI 2 ni el número de líneas de tratamiento necesarias para alcanzar la RC tuvieron impacto en la SLP o en la SG como ocurre en la mayoría de los estudios disponibles [18, 70, 73, 129]. Como ya se ha comentado, este hecho puede hacer pensar que el trasplante autólogo en el LF realizado de una manera precoz y con una adecuada calidad de la respuesta puede llegar a eliminar el mal pronóstico inicial de los paciente con índices pronósticos de alto riesgo.

En nuestra serie, a partir de los 1.9 años de seguimiento aparece un “plateau” en las curvas de supervivencia y solamente 8 enfermos fallecen más allá de los 10 años, con una SG estimada a los 15.9 años de seguimiento del 72%, por lo que podemos concluir que el trasplante autólogo puede curar a un gran número de enfermos cuando se realiza en el momento y con la respuesta adecuada.

El estudio realizado por la universidad de Texas que evaluó el tratamiento del LF durante 25 años en función de la era del tratamiento [12], fue el primero que encontró un “plateau” en la curva de SLP a partir de los 8 años de seguimiento, atreviéndose a decir que, debido a mejoras en el tratamiento incluyendo el TAPH, el LF ya no debía considerarse una enfermedad incurable. Posteriormente, han sido varios los trabajos que, evaluando el papel del TAPH en el LF, encuentran un “plateau” similar, apoyando la curabilidad de los enfermos con LF [72-74, 114, 143]. Con las limitaciones de un estudio de análisis de registro retrospectivo, nuestro trabajo apoyaría la indicación de TAPH como terapia de consolidación en enfermos jóvenes con LF de alto riesgo, tras alcanzar la RC.

Existen cuatro ensayos clínicos randomizados [18, 94, 129, 143], uno de ellos de la era de la inmunoterapia [17, 18], que han explorado esta posibilidad. En todos ellos, excepto en uno, se demostró un beneficio del TAPH frente a la quimioterapia convencional o la inmunoterapia en términos de SLP. Otro trabajo randomizado del grupo GLSG y que fue presentado en el congreso ASH 2013 [95], incluía 942 pacientes que tras recibir quimioterapia sola (MCP, CHOP) o inmunoterapia (R-CHOP) como tratamiento de inducción, fueron randomizados a intensificación con TAPH frente a tratamiento de mantenimiento con interferón. Con una mediana de seguimiento de 8,3 años, la SLP estimada a los 10 años en el grupo trasplantado fue del 51% frente al 32% de en el grupo del interferón, demostrando el beneficio del TAPH frente a la observación como tratamiento de consolidación en primera línea.

3.1.1 Comparación con otros estudios que evalúan el papel del TAPH en 1ª línea.

Hemos comparado nuestros resultados con los estudios randomizados [17, 18, 94, 102, 143] y con los estudios retrospectivos de largo seguimiento [71, 73, 118] que evalúan el papel del TAPH como consolidación en la 1ª línea de tratamiento (tabla 14). Encontramos que nuestros resultados son mejores que los obtenidos en otros trabajos cuando incluimos solo a los enfermos trasplantados en 1ª RC, alcanzada tras una o tras varias líneas de tratamiento; y similares al resto de trabajos cuando incluimos también a los enfermos trasplantados en 1ª RP.

Tabla 14. SLP y SG en estudio GELTAMO comparados con otros estudios que ofrecen la consolidación TAPH en 1ª línea.

Estudio	n	Mediana seguimiento	SLP			SG		
			5 años	10 años	15 años	5 años	10 años	15 años
(Gyan, Foussard et al. 2009) 1.	86	9 años		(9 años) 64%		(9 años) 80%		
(Lenz, Dreyling et al. 2004) 2.	153	4 años	64,7%			ND		
(Sebban, Mounier et al. 2006) 3.	192	7,5 años		(7 años) 38%		(7 años) 76%		
(Ladetto, De Marco et al. 2008) 4.	64	9,5 años	(4 años) 68%			81%	70%	
(Montoto et al, 2007) 5.	131	10,3	62%	48%	44%	75%	72%	60%
(Brown et al, 2007) 6.	103	12 años	58%	44%	40%	82%	64%	58%
(Kornacker et al, 2009) 7.	241	8 años		49%			75%	
(Dreyling et al, 2013) 8.	472	8,3		51%				
GELTAMO	203: 1RC * 352: 1RC+1RP	12,75	80% 63%	75% 57%	70% 54%	89% 82%	87% 73%	82% 67%

* 43% tras más de una línea de tratamiento

3.1.2 Comparación con los estudios que evalúan el mantenimiento con rituximab en 1ª línea.

Existen varios estudios randomizados que han demostrado beneficios en términos de SG en el tratamiento de inducción del LF con la combinación de rituximab y quimioterapia convencional frente a la quimioterapia sola [14, 85, 86, 144] y se ha establecido dicha combinación como el estándar terapéutico. El rituximab también ha sido evaluado como terapia de mantenimiento en enfermos que han sido tratados previamente con inmunoquimioterapia [92, 93, 96] y en enfermos tratados únicamente con quimioterapia [91] . En estos estudios la randomización fue entre mantenimiento con rituximab durante 2 años frente a observación y han demostrado beneficios a favor del mantenimiento con rituximab frente a la observación. A pesar de haber encontrado únicamente diferencias en términos de SLP, y no en SG, la comunidad científica ha aceptado el mantenimiento con rituximab como un estándar terapéutico.

La tabla 15 recoge la comparación de nuestros resultados con los obtenidos en el ensayo clínico randomizado PRIMA [92, 96], que es el estudio más potente que evalúa el mantenimiento con rituximab tras la terapia de inducción en pacientes con LF. En este ensayo se incluyeron los pacientes que alcanzaron RC (72% del total) o RP (28% del total) tras un régimen de inmunoquimioterapia. Es una comparación atrevida y que debe ser evaluada con cautela, sobre todo por la selección de pacientes que supone una indicación de trasplante, pero que puede permitir evaluar la perspectiva de estos pacientes.

Tabla 15. SLP y SG en estudio GELTAMO comparados con ensayo PRIMA.

Estudio	n	Tratamiento previo	Mediana seguimiento	SLP		SG 6 años	
				3 años	6 años		
PRIMA [92, 96] 1ª RC (72%) 1ª RP (28%)	505	R-CHOP (76%) R-CVP (22%) R-FCM (3%)	6 años	75%	59%	87 %	
GELTAMO							
A	1ª RC*	203	R-QT (33%) QT (67%)	12,75 años	83%	80%	86%
B	1ª RC* (58%) 1ª RP (42%)	352	R-QT (27%) QT (73%)	12,75 años	68%	62%	80%
C	1ª RC*	67	R-CHOP (87%) R-CVP (3%) R-FCM (8%) R-otra QT (2%)	10,6 años	79%	78%	82%
D	1ª RC* (58%) 1ª RP (42%)	89	R-CHOP (88%) R-CVP (2%) R-FCM (7%) R-otra QT (5%)	10 años	75%	69%	83%
<p>* 43% tras más de una línea de tratamiento. n: número de pacientes. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial (a): pacientes en 1ª RC. (b): pacientes en 1ª RC + 1ª RP. (c): pacientes en 1ª RC tratados con rituximab. (d): pacientes en 1ª RC + 1ª RP tratados con rituximab.</p>							

La principal diferencia entre los pacientes incluidos en estos dos estudios es la mediana de edad, siendo los enfermos incluidos en nuestro trabajo más jóvenes, con una mediana de edad en el momento del TAPH de 49 años, frente a los 57 años de los pacientes incluidos en el ensayo PRIMA. Al comparar nuestros enfermos trasplantados en 1ª RC (43% tras varias líneas de tratamiento y 33% tratados con rituximab en la inducción) (GELTAMO a) con los enfermos incluidos en el ensayo PRIMA (72% en 1ª RC y todos tratados con rituximab en la

inducción), observamos que los enfermos de nuestra serie tienen una mejor SLP estimada a los 6 años que los pacientes del estudio PRIMA (80% versus 59%), con una SG estimada a los 6 años similar (86% versus 87%). Además, hasta un 20% de los enfermos incluidos en el mantenimiento con rituximab recayeron en los primeros 2 años tras finalizar el tratamiento de inducción R-CHOP, frente a únicamente el 12% en nuestra serie. Si comparamos los resultados en los enfermos del estudio PRIMA con nuestros enfermos trasplantados tanto en 1ª RC (58% del total, 43% con más de una línea de tratamiento) como en 1ª RP (42% del total) (GELTAMO b), podemos ver que los resultados son superponibles tanto en términos de SLP como en SG.

Aunque pudiera ser por un seguimiento insuficiente, los estudios disponibles que evalúan el tratamiento de mantenimiento con rituximab no alcanzan un “plateau” en las curvas de supervivencia [91-93, 96] como si ocurre en nuestra serie y en otros estudios que también evalúan el papel del TAPH en pacientes con LF [71-74, 95].

Podríamos concluir, que el TAPH en 1ª RC en pacientes con LF de alto riesgo sigue siendo una opción razonable y puede ser curativo para un número importante de pacientes. Desafortunadamente no disponemos de estudios comparativos de trasplante como consolidación en pacientes de alto riesgo frente a rituximab de mantenimiento. El valor de la consolidación con TAPH en 1ª línea incluyendo únicamente enfermos tratados con rituximab se considerará más adelante.

3.2 TAPH como terapia de consolidación en rescate.

Ya se ha comentado que la calidad de la respuesta es importante a la hora de plantear el trasplante autólogo. Pero, a pesar de que los enfermos trasplantados en 2ª RC o 3ª RC no obtienen resultados tan espectaculares como los trasplantados en 1ª RC, también se benefician del trasplante y, nuestra serie, presenta un porcentaje importante de supervivientes a largo plazo al igual que han demostrado otros estudios [72, 89, 90, 111, 114], tabla 16.

Tabla 16. SLP y SG en estudio GELTAMO comparados con otros estudios que ofrecen la consolidación TAPH en enfermos en recaída.

	n	Mediana seguimiento	SLP			SG		
			2 años	5 años	10 años	4 años	5 años	10 años
[114] Montoto	80	6,3 años		44%			71%	56%
[72] Rohatiner	121	13,5 años		55%	58%		71%	54%
[111] Schouten	89	5,75 años	57%			74%		
GELTAMO	202	12 años	77%	60%	52%	84%	82%	70%

n: número de pacientes. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

El único estudio randomizado que evaluó el papel del TAPH como consolidación en el tratamiento de rescate en pacientes con LF [111], asentó la indicación del mismo como terapia de elección en este subgrupo de enfermos tras alcanzar beneficios muy notables en la SLP y en la SG. En nuestra serie se confirma la eficacia del TAPH como terapia de consolidación en los enfermos en recaída, con la aparición de un “plateau” a partir de los 15 años de seguimiento.

Estos resultados son incluso mejores que los obtenidos en el estudio de Montoto [114] o Schouten [111], debido probablemente a que los pacientes incluidos en nuestro análisis se encontraban en RC en el momento del TAPH. A pesar del beneficio indiscutible de la consolidación con TAPH en los pacientes con LF en recaída, la comunidad científica cuestiona la indicación de este tratamiento por haber sido establecido en la era pre-rituximab[111] y se plantea el mantenimiento con rituximab como opción prioritaria en estos enfermos.

4. Eficacia del TAPH en pacientes tratados previamente con rituximab.

La incorporación del rituximab a la quimioterapia convencional ha mejorado el pronóstico de los pacientes con LF y en la actualidad es un estándar terapéutico en la inducción, tanto en la primera línea [14, 84-86] como en la recaída [109, 145]. El TAPH en el LF es una estrategia terapéutica que consigue remisiones duraderas tanto en enfermos sometidos a trasplante en la primera remisión [18, 71, 73, 74, 94, 129, 143] como en el contexto del tratamiento de rescate [72, 111, 114], consiguiendo incluso la curación de un número considerable de enfermos [71, 73, 146], como ya se ha discutido previamente. Sin embargo, apenas existen estudios que hayan estudiado el efecto del TAPH en pacientes que hayan sido tratados previamente con rituximab. Se especula que los pacientes que recaen después de un régimen de inmunoquimioterapia, tendrán una enfermedad más agresiva y, por ello, un peor pronóstico tras el TAPH. Como actualmente la adición de rituximab al tratamiento de inducción en el LF es un estándar terapéutico, analizar cuál es la mejor opción terapéutica de consolidación en enfermos pretratados con rituximab es de interés capital.

En el presente trabajo, 167 enfermos recibieron rituximab previo al TAPH, bien como tratamiento de primera línea o como parte del tratamiento de rescate, frente a 385 que nunca lo habían recibido. Además, con una mediana de seguimiento desde el TAPH de 9 años en el grupo de enfermos expuestos, supone el trabajo con más largo seguimiento que evalúa la eficacia del TAPH en enfermos con LF que han recibido tratamiento previo con rituximab. En la serie global, los

pacientes expuestos a rituximab previamente al TAPH obtienen beneficios significativos en términos de SLP y SG, tanto en el análisis univariante como en el estudio multivariante, frente a los pacientes que no habían recibido rituximab previo al TAPH.

4.1. Impacto del rituximab previo al TAPH realizado en la recaída.

Cuando se realiza el análisis en el subgrupo de enfermos trasplantados en 2ª o 3ª RC el beneficio del rituximab es todavía más remarcable, al igual que en los enfermos tratados en enfermedad sensible.

Por tanto, los resultados de este estudio apoyan el empleo de la consolidación con TAPH en los enfermos que han recaído, independientemente de haber recibido rituximab previamente al trasplante. El tratamiento previo con rituximab en los pacientes trasplantados más allá de la primera línea, no solo no compromete la eficacia del trasplante autólogo, sino que parece tener efectos sinérgicos. Incluso si consideramos que estos pacientes han podido ser seleccionados, puesto que son pacientes que han tenido que responder a la quimioterapia de rescate para acceder a una consolidación con TAPH, una SG a los 10 años desde el trasplante cercana al 90% es muy alta, y sólo se han descrito resultados similares de manera ocasional [89, 90].

Los únicos estudios disponibles que evalúan el impacto del rituximab previo al TAPH como terapia de rescate también son retrospectivos y tienen

menor casuística y seguimiento más corto que nuestra serie de enfermos [89, 90, 115, 147]. Sebban et al [89] comparó por primera vez el efecto del tratamiento con rituximab y de la consolidación con TAPH en la evolución de pacientes con LF en recaída. Analizó un total de 364 enfermos tratados en inducción con CHVP +/- interferón que habían sido incluidos en dos estudios randomizados sucesivos (GELF-86 y GELF-94). En su serie recayeron 254 pacientes (70%); 98 pacientes fueron intensificados con TAPH (en 33 casos tras un régimen de rescate basado en inmunoterapia), y 69 enfermos recibieron rituximab dentro del tratamiento de rescate, pero sin consolidación con TAPH. Tanto el TAPH como el rituximab se asociaron con beneficio significativo en la SLP y en la SG, pero fueron los pacientes que recibieron la combinación rituximab más TAPH los que tuvieron la mejor SLP y SG, con una supervivencia global estimada a los 5 años del 90%. Otro trabajo, de similares características al previo, analizó la evolución de todos los enfermos que recayeron o fueron refractarios dentro del estudio FL 2000 del grupo GELA/GOELAM [14]. Un total de 358 pacientes con LF sin tratamiento previo fueron randomizados a recibir como tratamiento de inducción 12 ciclos de CHVP + interferón frente a 6 ciclos de R-CHVP + interferón, demostrándose con un seguimiento de 5 años un mejor control de la enfermedad en la rama de R-CHVP a pesar de una duración del tratamiento más corto. Los enfermos que recayeron y eran menores de 70 años (n = 153) fueron seleccionados para estudiar el impacto del uso del TAPH y/o rituximab en pacientes en recaída; siendo sometidos a TAPH solamente 42 pacientes frente a 111 pacientes que no se trasplantaron. Los resultados fueron significativamente favorables, en términos de SLP y SG, para aquellos pacientes que recibieron

TAPH con independencia de haber recibido rituximab previamente al mismo, tanto en la primera línea como formando parte del tratamiento de rescate.

Podemos concluir que en el manejo actual de los enfermos con LF en recaída en los que el uso del rituximab es un estándar terapéutico en la terapia de rescate en todo aquel paciente que responde al tratamiento se debiera considerar la consolidación con un TAPH, y siempre en la mejor respuesta posible.

4.2. Impacto del rituximab previo al TAPH realizado en primera remisión.

En nuestro estudio, curiosamente, los enfermos trasplantados en 1ª RC que no han sido tratados con rituximab como terapia de inducción presentan una mejor SG que los trasplantados tras recibir inmunoterapia, sin encontrarse diferencias en la SLP. Sin embargo entre los enfermos sometidos a TAPH en 1ª RP, sí hay beneficios en términos de SLP en los enfermos que han recibido rituximab, sin existir diferencias en la SG.

El hecho de que en nuestra serie el subgrupo de enfermos sometidos a TAPH en 1ª RC tenga un peor pronóstico cuando han sido inducidos con rituximab puede deberse a una cuestión temporal, ya que los pacientes que han recibido inmunoterapia en la inducción fueron diagnosticados más recientemente, al menos a partir de la década del 2000 que es cuando el rituximab fue aprobado en España. Coincidiendo con el empleo de la inmunoterapia con estándar de tratamiento, el TAPH pasó a un segundo plano y, en muchos centros,

únicamente se indicaba consolidación con TAPH en pacientes de muy alto riesgo, como se deduce del análisis de las características de los pacientes en nuestro estudio.. Se puede especular que se hayan seleccionado enfermos que presenten también otros factores adversos, en su genética, como puede ser reordenamientos en BCL6, anormalidades en MYC o mutaciones en P53, en su epigenética o incluso a nivel del microambiente, que pueda condicionarles esa peor respuesta, aunque estos son datos desconocidos en nuestro estudio. La realización de una medicina más personalizada, basada en herramientas biológicas todavía está en el horizonte [56, 148].

Solo se ha publicado un estudio randomizado que haya evaluado el papel del TAPH en 1ª línea en enfermos tratados con rituximab en la inducción [17, 18] que demostró, con 4 años de seguimiento, un mejor control de la enfermedad a favor de los pacientes sometidos a TAPH (R-TAPH) frente a los tratados únicamente con inmunoterapia (R-CHOP), con una SLP del 28% frente al 61%, pero sin encontrarse beneficios en la SG. Además, el porcentaje de RC fue mayor en el grupo de pacientes sometidos a trasplante (83% frente a 57%) y también el porcentaje de remisiones moleculares (80% frente a 55%). Estos resultados, que de manera global consiguen una excelente SG estimada a los 10 años del 70%, discretamente menor que en nuestra serie, sugieren que la historia natural del LF ha cambiado debido a mejoras en el tratamiento, y que el uso del TAPH en el tratamiento de primera línea es mejor que la observación y obtiene un gran porcentaje de remisiones moleculares, que pueden suponer la curación en pacientes con LF.

Existe solamente otro trabajo, presentado en el congreso ASH 2013 [95], que evalúa si el TAPH en la primera remisión del LF añade algún beneficio en la era de la inducción basada en inmunoterapia. Este trabajo [94] analiza 942 pacientes incluidos en dos ensayos randomizados que recibieron MCP, CHOP o R-CHOP como tratamiento de inducción que posteriormente fueron randomizados a recibir tratamiento de mantenimiento con interferón frente a consolidación con TAPH. Con una mediana de seguimiento de 8,3 años, la SLP a los 10 años en el grupo trasplantado fue del 51% frente al 32% en el grupo de interferón. Los pacientes vírgenes de rituximab, es decir, tras la inducción con CHOP o MCP, presentaron beneficios en la SLP el subgrupo de enfermos que recibió TAPH. Sin embargo, los pacientes inducidos con R-CHOP y posteriormente trasplantados no obtuvieron, de forma significativa, ese beneficio en la SLP, aunque sí existía una tendencia. No obstante, es importante destacar que la mediana de seguimiento de los pacientes que habían recibido inmunoterapia en la inducción sólo fue de 6 años, probablemente insuficiente, y que aunque únicamente se observó una leve mejoría en la SLP a favor del grupo trasplantado, sí se objetivó un “plateau” de supervivencia a partir de los 10 años de seguimiento, con una SG estimada del 58% que no se alcanzó en ninguno de los otros grupos.

Finalmente, podemos concluir que los escasos estudios que analizan el impacto del rituximab previo al TAPH en la primera remisión, aunque no consiguen beneficios en la SG frente al mantenimiento con interferón o frente a la observación, sí que muestran una mayor eficacia antitumor obteniendo mayor

número de respuesta completas [18], de respuestas moleculares [18], una mejor SLP [18] o la aparición de “plateaus” en las curvas de supervivencia [95], por lo que si bien el TAPH pudiera no estar indicada en todos los enfermos como parte del tratamiento de primera línea, sí que podría reservarse a enfermos de muy alto riesgo, con características muy adversas al diagnóstico.

-
5. Recaída tras el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. ¿En qué enfermos ocurre? ¿Existe algo más allá?

Los índices pronósticos para el LF únicamente han sido validados para su uso en el momento del diagnóstico de la enfermedad y en la decisión del inicio del tratamiento de primera línea [24, 52]. La valoración del pronóstico en etapas posteriores al diagnóstico se basa en el empleo conjunto de diferentes factores como son el número de líneas de tratamiento previas, el análisis del patrón de la recaída o la disminución progresiva de la reserva medular en las sucesivas recaídas. Por ejemplo, el incremento del número de líneas de tratamiento utilizadas se ha considerado un subrogado de la evolución de los enfermos con LF, con una menor duración de la respuesta en cada una de las sucesivas recaídas [2].

Son pocos los trabajos que han estudiado la evolución de los enfermos con LF en recaída. Johnson et al [2] fue el primero en analizar la evolución de un total de 116 enfermos con LF en recaída, todos ellos tratados previamente únicamente con quimioterapia, y encontraron una mediana de supervivencia tras la recaída de 4,5 años. Pero todavía son más escasos los trabajos que analizan el pronóstico de los enfermos con LF que recaen tras haber recibido un TAPH. Los principales problemas tras un trasplante autólogo son la recaídas [73, 128], con o sin transformación a un linfoma de alto grado, y el desarrollo de segundas neoplasias [116-118, 120, 121, 136, 137]. El primer estudio que analizó en enfermos con LF consolidados con TAPH el patrón de recaídas, su manejo y pronóstico fue realizado por Apostolidis et al [149] en una población de 99

pacientes, todos ellos tratados con quimioterapia previamente al TAPH, trasplantados entre los años 1985 y 1995, y utilizando en todos ellos la médula ósea como fuente de CPH, tras un acondicionamiento basado en ICT en situación de segunda o subsiguiente respuesta completa o buena respuesta parcial. Con una mediana de seguimiento desde el TAPH de 5,5 años recayeron el 33% de los enfermos trasplantados, con una mediana de tiempo hasta la recaída desde el TAPH de 14 meses. La SG estimada a los 5 años de seguimiento de los pacientes que recayeron tras el TAPH fue del 45%, similar a un control histórico de pacientes equivalentes que desarrollaron una segunda recaída y que habían sido tratados con quimioterapia convencional. Este estudio, que analiza únicamente pacientes tratados en la era de la quimioterapia, sugiere que la realización de un TAPH como parte de tratamiento de rescate tras la recaída no compromete el pronóstico de aquellos enfermos en los que el trasplante fracasa.

Existe un segundo trabajo más reciente que analiza el pronóstico de enfermos con LF que recaen tras ser consolidados con TAPH [73]. En este estudio, un total de 241 pacientes con LF no transformado fueron sometidos a un TAPH entre los años 1990 y 2002 en tres instituciones, en 155 casos como parte del tratamiento de consolidación tras la primera línea y en 86 ocasiones como parte del tratamiento de rescate; el 14% de los enfermos había sido tratado con rituximab previamente al TAPH. Casi la mitad de los pacientes, el 47%, se encontraban en RC en el momento del TAPH, mientras que el resto tenía una peor calidad de la respuesta. Con una mediana de seguimiento desde el TAPH de 8 años, el 42% de los enfermos habían recaído; presentando una probabilidad de

recaer a los 10 años del TAPH del 47%. En esta serie recayeron más frecuentemente los enfermos que fueron trasplantados como parte del tratamiento de rescate ($P=0.03$) y aquellos que se trasplantaron en un estatus diferente a la RC ($P=0.09$). La mediana de tiempo desde el TAPH hasta la recaída fue de 20 meses, con solo 3 recaídas más allá de los 6 años del trasplante. La mediana de SG desde la recaída tras el TAPH fue de 8,3 años, con una SG estimada a los 5 años del trasplante del 60%. Solamente aquellos pacientes que recayeron durante el primer año del TAPH y aquellos que fueron trasplantados más allá de la primera línea presentaron una supervivencia post-recaída tras el TAPH significativamente inferior. Este estudio de recaídas tras el TAPH, que incluye por primera vez enfermos tratados con rituximab, concluye que el pronóstico de los enfermos que recaen tras el trasplante no es diferente al de los pacientes que recaen sin haberse sometido a un TAPH. Sin embargo, por primera vez demostró que el pronóstico en la recaída tras el TAPH se relaciona con la precocidad de la misma, así como con el momento en el que se realizó el trasplante.

Nuestra serie, al igual que los estudios previamente expuestos [73, 149], se trata de un registro retrospectivo de 626 enfermos en situación de quimiosensibilidad en el momento de ser intensificados con un TAPH, en el que se incluyen enfermos, al igual que en el estudio de Kornacker et al [73], trasplantados tanto en la consolidación tras primera línea de tratamiento como formando parte del tratamiento de rescate. También, en ambos trabajos, se incluyen enfermos que han recibido inmunoterapia previa al TAPH o en las

sucesivas recaídas. Sin embargo, el presente estudio tiene un mayor número de pacientes incluidos y una mayor mediana de seguimiento desde la recaída tras el TAPH. Con una mediana de seguimiento de 12 años desde el trasplante, el 41% de los pacientes de nuestra serie han recaído, cifra semejante al 42% del trabajo de Kornacker et al [73]. La mediana de tiempo desde el TAPH hasta la recaída es de 26 meses, similar a la de los estudios disponibles [73, 149]. Además, y de manera similar al trabajo de Kornacker et al [73], los enfermos que hemos trasplantado como parte del tratamiento de primera línea recaen con menos frecuencia que aquellos trasplantados como parte del tratamiento de rescate (40% vs 52%, $P=0.04$). En el presente trabajo, la calidad de la respuesta en el momento del TAPH sí que se relacionó con un menor número de recaídas; recaen el 30% en los trasplantados en RC frente al 73% de los trasplantados en RP ($P<10^{-5}$). Además, en los enfermos trasplantados en RC, los que han recibido el trasplante en la 1ª RC son los que menos recaen, solo el 19%, apoyando una vez más la pertinencia de trasplantar a los enfermos precozmente en el transcurso de la enfermedad [14, 71, 73] y, sobre todo, con la mejor calidad de la respuesta posible [16].

La SG estimada a los 5 años de los enfermos que recaen en nuestra serie es del 52%, similar a las cifras de los estudios de Apostolidis et al [149] y Kornacker et al [73], que fue del 45% y del 60%, respectivamente. A pesar de existir un patrón continuo de muertes tras la recaída, el pronóstico de los enfermos con LF que recaen tras recibir un TAPH parece comparable con aquellos que recaen tras la primera o segunda línea de tratamiento sin haberse sometido a un TAPH [149]. Por tanto, el TAPH realizado tanto como

consolidación tras la primera línea como en la recaída no compromete la posibilidad de recibir tratamientos de rescate en la recaída. Y estos resultados en términos de SG se mantienen independientemente del status de la enfermedad al TAPH y del uso del rituximab previo al TAPH. En nuestro estudio, únicamente el pronóstico de los pacientes que recaen se ve ensombrecido si la recaída se produce de forma precoz, durante los 2 primeros años, post-trasplante al igual que en la serie de Kornacker et al [73].

Con el presente estudio, que supone el de mayor seguimiento y con mayor número de enfermos que evalúa el patrón de las recaídas de los pacientes tras el TAPH y el pronóstico de los mismos, podemos concluir que tanto la calidad de la respuesta como el momento en el que se les ofrece la consolidación con TAPH son factores determinantes en la incidencia de las recaídas. Además la posibilidad de rescate y la supervivencia de los enfermos que recaen tras el TAPH no son inferiores a la de los enfermos no sometidos a TAPH. Una vez más, con este análisis del patrón de recidivas, parece razonable ofrecer el trasplante a nuestros pacientes lo antes posible en el transcurso de la enfermedad y con la mayor calidad de la respuesta posible.

6. Utilidad y validación de nuevos “end-points” terapéuticos.

A pesar de que en otras patologías como el LBDCG o la LLC se ha demostrado que un intervalo de tiempo corto desde la remisión hasta a la recaída se asocia con un peor pronóstico, esto apenas ha sido documentado en el LF ni tras el TAPH [73] ni tras otras terapias intensivas [99]. Tras un tratamiento de inducción basado en inmunquimioterapia (R-CVP, R-FM, RB, R-CHOP), aproximadamente el 20% de los pacientes recaerán durante los dos primeros dos años desde el diagnóstico del LF [87, 97, 98]; y esto es así a pesar del beneficio adicional del mantenimiento con Rituximab [92]. Estos datos sugieren que existe un subgrupo de pacientes que probablemente presentan una enfermedad con características tanto clínicas [24, 52] como biológicas [56, 148] adversas, y que probablemente se beneficiaría de tratamientos más agresivos ya desde el inicio de la enfermedad. El estudio de Casulo et al [128] ha documentado por primera vez el significado clínico que tiene recaer de manera precoz, en los dos años desde el diagnóstico, en 588 pacientes con LF que habían recibido un tratamiento de inducción con R-CHOP. El 19% de los enfermos recayó en los primeros 24 meses desde el diagnóstico, de los 478 restantes un total de 420 (76%) no recayeron ni murieron durante estos dos primeros años y fueron considerados el grupo de referencia. Doce pacientes murieron en los primeros dos años del diagnóstico sin haber progresado y en 46 enfermos se perdió el seguimiento. La SG estimada a los 5 años fue llamativamente inferior en los enfermos con recaída durante los dos primeros años frente al grupo de referencia (50% frente a 90%). Este estudio concluye que los pacientes que recaen en los 2 primeros años desde

el diagnóstico son un subgrupo de muy alto riesgo y representan una población distinta de enfermos con LF que precisan de estudios prospectivos clínicos y biológicos específicos. Además, propone que la SLP a los dos años del diagnóstico de la enfermedad podría ser un adecuado “end point” subrogado en los ensayos clínicos basados en la inmunoterapia. De manera paralela a la SLP a los dos años del diagnóstico, se ha presentado en el congreso ASCO 2015 que la existencia de RC a los 30 meses del diagnóstico del LF (RC30) podría ser un adecuado “end point” para pacientes con LF tratados en 1ª línea con quimio o inmunoterapia[25]

En nuestro trabajo, de entre los enfermos quimiosensibles que fueron sometidos a un TAPH (n=626), el 4% murió durante los dos primeros años sin haber recaído, un 71% no recayeron ni murieron en los dos años siguientes al TAPH y un 25% recayó durante los dos primeros años desde el TAPH. Incluso cuando analizamos el subgrupo de pacientes que fueron sometidos al TAPH en la mejor de las situaciones, en RC, un 16% de los enfermos recae en los primeros dos años desde el TAPH. Este porcentaje de recaídas es similar a los resultados de otras series de pacientes trasplantados [17, 95], y algo inferior a las recaídas tempranas descritas en pacientes con LF en tratamiento con inmunoterapia sin trasplante [86, 97, 144]; que continúa siendo elevado y selecciona un considerable número de enfermos con un muy mal pronóstico. Así, en nuestro estudio, al igual que en el de Casulo et al[128], los enfermos con recaída precoz presentan una SG marcadamente inferior respecto al grupo que no recae durante los dos primeros años desde el TAPH. Además, en nuestra serie se ha demostrado

que la persistencia de la RC a los 30 meses tras el TAPH se relaciona, igualmente, con una mejor SG.

Como ya se ha comentado, en el presente la determinación de la SG continua siendo el “end point” estándar en los ensayos clínicos que evalúan el papel del TAPH en el LF. Sin embargo, en el contexto de una enfermedad caracterizada por medianas de supervivencias muy prolongada con un patrón de recaídas continuo, todavía más con el uso de nuevas drogas eficaces, la SG como objetivo terapéutico es equivocado. Como ya hemos visto, fuera del escenario del TAPH, esta perspectiva puede estar cambiando, pues se están empezando a validarse “end points” como subrogados de SG, evaluables a más corto plazo, como son la SLP a los 2 años del diagnóstico [128] o la existencia de RC al mes 30 del inicio del tratamiento (CR 30) [25].

Por tanto, al igual que se ha propuesto que la SLP a los 2 años del diagnóstico o la persistencia de la RC al mes 30 deben ser validados como un adecuado “end point” primario subrogado de la SLP y/o SG en los ensayos clínicos que evalúan tanto los pacientes con LF [25, 128] como con LBDCG [150] tratados con inmunoterapia, este también debe ser considerado en los pacientes con LF en el contexto del trasplante autólogo. Estos subrogados definen a un subgrupo de enfermos con un alto riesgo de mortalidad, que debieran ser identificados en estudios clínicos prospectivos. En el momento actual su caracterización es difícil y esta debe de ser, sin duda, una línea de estudio en el LF.

7. Complicaciones a corto plazo e incidencia de segundas neoplasias.

En cuanto a las complicaciones tempranas tras el TAPH, solamente el 2,5% de los pacientes han muerto en los primeros 100 días desde el mismo, siendo una cifra incluso inferior a la recogida por otros estudios que también analizan las muertes tempranas en pacientes con LF sometidos a TAPH, y que oscilan entre el 2% [151], el 4% [152-154] y el 8% [139]. A pesar de que son pocos los estudios que evalúan la toxicidad temprana en enfermos con LF, la mortalidad de nuestros pacientes sometidos a TAPH no es superior a la de los enfermos con linfoma no trasplantados [143].

Uno de las razones que ha cuestionado el empleo del TAPH en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos a pesar de su eficacia ha sido el desarrollo de segundas neoplasias, con incidencias muy variables entre los diferentes estudios [116-118, 120, 121, 136, 137]. La existencia de trabajos que demuestran una mayor incidencia de segundos tumores respecto a la población normal en pacientes con linfomas que no han recibido consolidación con TAPH [123, 124], ponen en duda el efecto que el TAPH tiene en la emergencia de estas neoplasias. Las incidencias de segundas neoplasias objetivadas tras una observación de tan solo 3 años oscilan entre el 6% y el 10% tras inducciones basadas en R-CHOP, BR y Fludarabina-Rituximab [155]. Cabe destacar que son muy escasos los estudios que evalúen la incidencia de segundas neoplasias en la era del rituximab [125].

Nuestra serie destaca por su largo seguimiento y por la inclusión de enfermos tratados ya en la era del rituximab, y de enfermos tratados tanto en primera línea como en las sucesivas recaídas. La incidencia acumulada de segundas neoplasias a los 5, 10 y 15 años es del 2,6%, 4,3% y 5% para las LMA/SMDs y del 1,8%, 3,5% y 4,9% para los tumores sólidos, respectivamente. Casi la mitad de nuestras neoplasias fueron tumores sólidos; y la mediana de tiempo para la aparición del tumor sólido fue de 8,3 años desde el TAPH y de 4,2 años para las LMA/SMDs. El estudio de Tarella et al [125], que incluye 1024 enfermos con linfoma B sometidos a un TAPH, es de un perfil similar al nuestro ya que el 47.55% de sus pacientes fue trasplantado en primera línea, y habían recibido más de la mitad rituximab previo al TAPH. En dicho estudio, la incidencia de LMA/SMD a los 10 años de seguimiento fue del 4,5% y de tumores sólidos del 6,7% con una mediana de aparición también superior para los tumores sólidos al igual que en nuestra serie, y en concordancia con otros trabajos de largo seguimiento disponibles, donde se objetiva un “plateau” en la incidencia de LMA/SMDs, pero no en la de tumores sólidos [118].

En nuestro estudio la incidencia de LMA/SMDs no es excesiva, probablemente por el gran número de enfermos trasplantados en primera línea, y que son pacientes que no están excesivamente tratados cuando son intensificados con TAPH. Otro factor que justifica este bajo porcentaje, es que la mayoría de los enfermos recibieron como acondicionamiento un régimen no basado en ICT. Como ya se ha demostrado en otros trabajos, este acondicionamiento presenta una asociación directa con la incidencia de segundas neoplasias [116, 117]. En

cuanto a los tumores sólidos, su incidencia también es inferior a la reportada en otros estudios con largo seguimiento como en el grupo de Dana Farber que analizó 6054 enfermos con LNH B sometidos a un TAPH tras un acondicionamiento basado en ICT [118]; y, sin embargo, comparable con los reportados en otros estudios de pacientes tratados con quimioterapia convencional [156, 157]. Esto también puede deberse al escaso número de enfermos en nuestra serie que han recibido ICT. Solamente el sexo masculino y la edad, en el caso de la LMA/SMDs, se asocia a una mayor incidencia de segundas neoplasias. No está claro por qué el sexo masculino incrementa significativamente el riesgo de neoplasias, resultado que también ha sido demostrado en otros trabajos [125, 158] y no parece que esta asociación se deba a ningún factor de confusión. Una posible teoría puede ser el hecho de que las hormonas masculinas pueden aumentar la actividad de las telomerasas en las CPH mediante la activación del gen TERT[159].

Finalmente, este trabajo es uno de los primeros en los que se ha podido investigar el impacto del rituximab previo al TAPH en el desarrollo de segundas neoplasias, sin encontrarse asociación. El único estudio con largo seguimiento que también incluye a pacientes tratados con rituximab y que desarrollan segundos tumores [125], si encontró diferencias en la incidencia de tumores sólidos pero no en la de LMA/SMDs.

Podemos concluir que, aunque no hay que desestimar el problema de las segundas neoplasias en estos enfermos, la incidencia de las mismas no parece ser

superior a la de otros enfermos con linfoma no sometidos a TAPH. Además, no hay que olvidar que los tumores sólidos aparecen de manera tardía, y solamente estudios con largo seguimiento, como el presente, puede ofrecer resultados válidos.

“La ciencia se compone de errores, que a su vez son los pasos hacia la verdad”.

Julio Verne

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El carácter retrospectivo del estudio produce cierta limitación de la información, puesto que el objetivo con el que se recogieron los datos no coincide en su totalidad con el de nuestro trabajo. Concretamente, tuvimos la mayor dificultad con la obtención de las variables que constituyen el FLIPI y FLIPI 2, pudiendo calcular el índice pronóstico FLIPI en únicamente el 50% de los enfermos y el FLIPI 2 en el 48% de los mismos.

El incluir en el estudio a enfermos sometidos a un TAPH en un periodo tan largo de tiempo; desde el año 1989 hasta el año 2007, tiene el inconveniente de que, a pesar de que los criterios de evaluación de la respuesta son homogéneos para todos los pacientes, estos han podido variar ligeramente en función del año en que al enfermo le fue evaluada su respuesta, debido a la publicación de diferentes estándares de criterios de respuesta durante este periodo de tiempo.

La presencia de un grupo comparador de enfermos, que presentase unas características similares a nuestros pacientes, pero sin haber sido sometidos a un TAPH podría enriquecer nuestros resultados. Sin embargo, esto es prácticamente imposible puesto que implicaría ofrecer a enfermos un tratamiento que no es considerado el más adecuado. No obstante, se ha realizado un análisis de supervivencia relativa que compara la mortalidad de nuestros enfermos

trasplantados en RC con el de una población similar, pero sin linfoma folicular, que confirma la curabilidad de estos pacientes.

La heterogenicidad de los enfermos del grupo de trasplantados en 1ª RC, que incluye un 43% de casos que han precisado más de una línea de tratamiento para alcanzarla, puede haber dificultado su comparación con otros estudios. Sin embargo, dada la evolución, sensibilidad a la quimioterapia y características de estos pacientes hemos considerado que debían incluirse en este grupo de 1ªRC

La ausencia de una revisión centralizada tanto de las muestras anatomapóticas, como de la evaluación de las respuestas en el momento y tras el TAPH, es probablemente la mayor limitación de nuestro estudio. Sin embargo, todos los enfermos incluidos pertenecen a hospitales con profesionales altamente formados y especializados en esta patología.

A pesar de las limitaciones mencionadas, consideramos que este estudio, por su gran número de pacientes incluidos y su largo seguimiento, el mayor hasta la fecha en enfermos con LF sometidos a TAPH, es de indiscutible relevancia clínica. También nos ha resultado de gran utilidad para plantear futuros análisis que no han sido considerados hasta la fecha, como son ensayos dirigidos a comparar el mantenimiento con rituximab en primera línea frente a la intensificación con TAPH o a seleccionar mediante estudios biológicos prospectivos el subgrupo de enfermos con recaída temprana tras el TAPH, que aparentemente presentan una enfermedad disitinta.

“El fin de un trabajo es principio de otro”.

Séneca

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

En esta serie retrospectiva con muy largo seguimiento de enfermos con Linfoma Folicular (LF), el Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH) obtiene una supervivencia prolongada en un elevado número de pacientes. La Supervivencia Global (SG) estimada a los 15 años es del 58%.

El estado de la enfermedad en el momento de realizar el TAPH es la variable con mayor impacto pronóstico. Los pacientes trasplantados en Respuesta Completa (RC) tienen una SG estimada a los 15 años de 71%. De entre los trasplantados en RC, aquellos que lo hacen en su 1ª RC son los que presentan un pronóstico más favorable, puesto que su SG estimada a los 15 años es del 78,5%. Además, en la curva de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) de los enfermos trasplantados en 1ª RC se observa un “plateau” a partir de los 15,9 años de seguimiento que sugiere la curación de un número muy importante de enfermos.

Los resultados son favorables incluso en pacientes con índices pronósticos de alto riesgo inicial. Los enfermos con FLIPI y FLIPI 2 de alto riesgo al diagnóstico presentan una SG estimada a los 15 años del 48% y 53% en la serie global, y del 72% y 75% en los trasplantados en 1ª RC, respectivamente.

El tratamiento con rituximab previo al TAPH mejora la supervivencia de los enfermos con LF. En los pacientes trasplantados como consolidación de la recaída, el haberse tratado con rituximab previamente al TAPH, no solo no compromete la eficacia del trasplante autólogo, sino que tiene efectos sinérgicos.

La intensificación con un TAPH no compromete la posibilidad de rescate ni la supervivencia desde la recaída de los enfermos que recaen tras el trasplante.

La incidencia de segundas neoplasias en pacientes con LF sometidos a TAPH no es superior a la de los enfermos con linfoma tratados con inmunoterapia. Los tumores sólidos aparecen de manera más tardía que las leucemias mieloides agudas y los síndromes mielodisplásicos. En nuestra serie solamente la edad al diagnóstico y el sexo masculino se asocian a un aumento en su incidencia.

Nuevos “end points” terapéuticos, evaluables a más corto plazo, como son la SLP a los 2 años del TAPH y la existencia de una RC al mes 30 del TAPH podrían sustituir a la SG a la hora de evaluar la eficacia del TAPH en los pacientes con linfoma folicular.



BIBLIOGRAFÍA



BLIBIOGRAFÍA

1. *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* Blood, 1997. **89**(11): p. 3909-18.
2. Johnson, P.W., et al., *Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center.* J Clin Oncol, 1995. **13**(1): p. 140-7.
3. Cullen, M.H., et al., *Histological transformation of non-Hodgkin's lymphoma: a prospective study.* Cancer, 1979. **44**(2): p. 645-51.
4. Acker, B., et al., *Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas.* J Clin Oncol, 1983. **1**(1): p. 11-6.
5. Garvin, A.J., et al., *An autopsy study of histologic progression in non-Hodgkin's lymphomas. 192 cases from the National Cancer Institute.* Cancer, 1983. **52**(3): p. 393-8.
6. Bastion, Y., et al., *Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients.* J Clin Oncol, 1997. **15**(4): p. 1587-94.
7. Montoto, S. and J. Fitzgibbon, *Transformation of indolent B-cell lymphomas.* J Clin Oncol, 2011. **29**(14): p. 1827-34.
8. Horsman, D.E., et al., *Analysis of secondary chromosomal alterations in 165 cases of follicular lymphoma with t(14;18).* Genes Chromosomes Cancer, 2001. **30**(4): p. 375-82.
9. Horning, S.J., *Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas.* Semin Oncol, 1993. **20**(5 Suppl 5): p. 75-88.
10. Fisher, R.I., et al., *New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma.* J Clin Oncol, 2005. **23**(33): p. 8447-52.
11. Swenson, W.T., et al., *Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States.* J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 5019-26.
12. Liu, Q., et al., *Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.* J Clin Oncol, 2006. **24**(10): p. 1582-9.
13. Tan, D., et al., *Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience.* Blood, 2013. **122**(6): p. 981-7.
14. Salles, G., et al., *Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study.* Blood, 2008. **112**(13): p. 4824-31.
15. Lister, T.A., et al., *Comparison of combined and single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma of favourable histological type.* Br Med J, 1978. **1**(6112): p. 533-7.

-
16. Bachy, E., et al., *Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prerituximab era: effect of response quality on survival--A study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte*. J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 822-9.
 17. Benedetti, F., et al., *Prolonged Survival Of Poor Risk Follicular Lymphoma Patients Following Primary Treatment With Rituximab-Supplemented CHOP Or HDS With Autograft: Long-Term Results Of The Multicenter Randomized GITMO/FIL Trial*. Vol. 122. 2013. 551-551.
 18. Ladetto, M., et al., *Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage*. Blood, 2008. **111**(8): p. 4004-13.
 19. Zhuang, S.H., L. Xiu, and Y.A. Elsayed, *Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy*. Cancer J, 2009. **15**(5): p. 395-400.
 20. Buyse, M., D.J. Sargent, and E.D. Saad, *Survival is not a good outcome for randomized trials with effective subsequent therapies*. J Clin Oncol, 2011. **29**(35): p. 4719-20; author reply 4720-1.
 21. Korn, E.L., B. Freidlin, and J.S. Abrams, *Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies*. J Clin Oncol, 2011. **29**(17): p. 2439-42.
 22. Buyse, M., et al., *Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5218-24.
 23. Broglio, K.R. and D.A. Berry, *Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(23): p. 1642-9.
 24. Federico, M., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project*. J Clin Oncol, 2009. **27**(27): p. 4555-62.
 25. Sargent, D.J., *Evaluation of complete response rate at 30 months (CR30) as a surrogate for progression-free survival (PFS) in first-line follicular lymphoma (FL) studies: Results from the prospectively specified Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) analysis with individual patient data (IPD) of 3,837 patients (pts)*. J Clin Oncol, 2015. **33**.
 26. Segeren, C.M., et al., *Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study*. Blood, 2003. **101**(6): p. 2144-51.
 27. Barlogie, B., et al., *Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma*. Blood, 1999. **93**(1): p. 55-65.

-
28. Ludwig, H., et al., *Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2010. **28**(9): p. 1599-605.
 29. Lahuerta, J.J., et al., *Tandem transplants with different high-dose regimens improve the complete remission rates in multiple myeloma. Results of a Grupo Espanol de Sindromes Linfoproliferativos/Trasplante Autologo de Medula Osea phase II trial*. Br J Haematol, 2003. **120**(2): p. 296-303.
 30. Turesson, I., et al., *Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study*. J Clin Oncol, 2009. **28**(5): p. 830-4.
 31. Blade, J., et al., *Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant*. Br J Haematol, 1998. **102**(5): p. 1115-23.
 32. Attal, M., et al., *Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2003. **349**(26): p. 2495-502.
 33. Child, J.A., et al., *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2003. **348**(19): p. 1875-83.
 34. Barlogie, B., et al., *Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma*. N Engl J Med, 2006. **354**(10): p. 1021-30.
 35. Brenner, H., A. Gondos, and D. Pulte, *Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma*. Blood, 2008. **111**(5): p. 2521-6.
 36. Martinez-Lopez, J., et al., *Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation*. Blood, 2011. **118**(3): p. 529-34.
 37. Harris, N.L., et al., *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood, 1994. **84**(5): p. 1361-92.
 38. Harris, N.L., et al., *The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997*. Ann Oncol, 1999. **10**(12): p. 1419-32.
 39. Sabattini, E., et al., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview*. Pathologica, 2010. **102**(3): p. 83-7.
 40. Mann, R.B. and C.W. Berard, *Criteria for the cytologic subclassification of follicular lymphomas: a proposed alternative method*. Hematol Oncol, 1983. **1**(2): p. 187-92.
 41. Weiss, L.M., et al., *Molecular analysis of the t(14;18) chromosomal translocation in malignant lymphomas*. N Engl J Med, 1987. **317**(19): p. 1185-9.

-
42. Novelli, S., J. Briones, and J. Sierra, *Epidemiology of lymphoid malignancies: last decade update*. Springerplus, 2013. **2**(1): p. 70.
 43. McNamara, C., et al., *Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma*. Br J Haematol, 2012. **156**(4): p. 446-67.
 44. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification*. J Clin Oncol, 2014.
 45. Barrington, S.F., et al., *Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group*. J Clin Oncol, 2014.
 46. Decaudin, D., 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**(8): p. 2499-505.
 47. Romaguera, J.E., et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: a risk model*. J Clin Oncol, 1991. **9**(5): p. 762-9.
 48. Federico, M., et al., *Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases*. Intergruppo Italiano Linfomi. Blood, 2000. **95**(3): p. 783-9.
 49. Lopez-Guillermo, A., et al., *Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma*. J Clin Oncol, 1994. **12**(7): p. 1343-8.
 50. Hermans, J., et al., *International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades*. Blood, 1995. **86**(4): p. 1460-3.
 51. Bastion, Y. and B. Coiffier, *Is the International Prognostic Index for Aggressive Lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients?* J Clin Oncol, 1994. **12**(7): p. 1340-2.
 52. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
 53. Vose, J.M., et al., *Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(1): p. 36-42.
 54. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 579-86.
 55. Relander, T., et al., *Prognostic factors in follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2010. **28**(17): p. 2902-13.
 56. Dave, S.S., et al., *Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells*. N Engl J Med, 2004. **351**(21): p. 2159-69.
 57. Glas, A.M., et al., *Gene expression profiling in follicular lymphoma to assess clinical aggressiveness and to guide the choice of treatment*. Blood, 2005. **105**(1): p. 301-7.

-
58. Carreras, J., et al., *High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma*. *Blood*, 2006. **108**(9): p. 2957-64.
 59. Santos, G.W., *History of bone marrow transplantation*. *Clin Haematol.*, 1983. **12**(3): p. 611-39.
 60. Vose, J.M., et al., *Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease*. *J Clin Oncol.*, 2002. **20**(9): p. 2344-52.
 61. Gianni, A.M., et al., *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation*. *Lancet*, 1989. **2**(8663): p. 580-5.
 62. Schmitz, N., et al., *Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients*. *Lancet*, 1996. **347**(8998): p. 353-7.
 63. Bender, J.G., et al., *Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells*. *J Hematother*, 1992. **1**(4): p. 329-41.
 64. Byrne, J.L. and N.H. Russell, *Peripheral blood stem cell transplants*. *J Clin Pathol*, 1998. **51**(5): p. 351-5.
 65. Rosenfeld, C.S., et al., *Cyclophosphamide-mobilized peripheral blood stem cells in patient with lymphoid malignancies*. *Bone Marrow Transplant*, 1995. **15**(3): p. 433-8.
 66. Lee, J.L., et al., *ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. **35**(5): p. 449-54.
 67. Gribben, J.G., et al., *Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma*. *N Engl J Med.*, 1991. **325**(22): p. 1525-33.
 68. Hardingham, J.E., et al., *Significance of molecular marker-positive cells after autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol.*, 1995. **13**(5): p. 1073-9.
 69. Vose, J.M., et al., *Transplantation of highly purified CD34+Thy-1+ hematopoietic stem cells in patients with recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma*. *Biol Blood Marrow Transplant.*, 2001. **7**(12): p. 680-7.
 70. Gyan, E., et al., *High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years*. *Blood*, 2009. **113**(5): p. 995-1001.
 71. Montoto, S., et al., *Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study*. *Leukemia*, 2007. **21**(11): p. 2324-31.

-
72. Rohatiner, A.Z., et al., *Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up*. J Clin Oncol, 2007. **25**(18): p. 2554-9.
 73. Kornacker, M., et al., *Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up*. Ann Oncol, 2009. **20**(4): p. 722-8.
 74. Kothari, J., et al., *Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma is of most benefit early in the disease course and can result in durable remissions, irrespective of prior rituximab exposure*. Br J Haematol, 2014. **165**(3): p. 334-40.
 75. Friedberg, J.W., et al., *Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1202-8.
 76. Denham, J.W., et al., *The follicular non-Hodgkin's lymphomas--I. The possibility of cure*. Eur J Cancer, 1996. **32A**(3): p. 470-9.
 77. Mac Manus, M.P. and R.T. Hoppe, *Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University*. J Clin Oncol, 1996. **14**(4): p. 1282-90.
 78. Seymour, J.F., et al., *Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2003. **21**(11): p. 2115-22.
 79. Ardeschna, K.M., et al., *Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2003. **362**(9383): p. 516-22.
 80. Brice, P., et al., *Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 1110-7.
 81. Young, R.C., et al., *The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment*. Semin Hematol, 1988. **25**(2 Suppl 2): p. 11-6.
 82. Ardeschna, K.M., et al., *Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(4): p. 424-35.
 83. Solal-Celigny, P., et al., *Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial*. J Clin Oncol., 1998. **16**(7): p. 2332-8.
 84. Marcus, R., et al., *Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with*

-
- previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): p. 4579-86.
85. Hiddemann, W., et al., *Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Blood*, 2005. **106**(12): p. 3725-32.
86. Herold, M., et al., *Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(15): p. 1986-92.
87. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9873): p. 1203-10.
88. Martinelli, G., et al., *Rituximab Maintenance Treatment For a Maximum Of 5 Years In Follicular Lymphoma: Results Of The Randomized Phase III Trial SAKK 35/03*. Vol. 122. 2013. 508-508.
89. Sebban, C., 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**(21): p. 3614-20.
90. Le Gouill, S., et al., *Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study*. *Haematologica*. **96**(8): p. 1128-35.
91. Hochster, H., et al., *Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(10): p. 1607-14.
92. Salles, G., et al., *Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2011. **377**(9759): p. 42-51.
93. Ghielmini, M., et al., *Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule*. *Blood*, 2004. **103**(12): p. 4416-23.
94. Lenz, G., et al., *Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Blood*, 2004. **104**(9): p. 2667-74.
95. Dreyling, M.H., et al., *Evaluation Of Myeloablative Therapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation In First Remission In*
-

-
- Patients With Advanced Stage Follicular Lymphoma After Initial Immuno-Chemotherapy (R-CHOP) Or Chemotherapy Alone: Analysis Of 940 Patients Treated*. Vol. 122. 2013. 419-419.
96. Seymour, J.F., et al., *Updated 6 Year Follow-Up Of The PRIMA Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance In Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy*. Vol. 122. 2013. 509-509.
97. Federico, M., et al., *R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi*. J Clin Oncol. **31**(12): p. 1506-13.
98. Press, O.W. and M.C. Palanca-Wessels, *Selection of first-line therapy for advanced follicular lymphoma*. J Clin Oncol. **31**(12): p. 1496-8.
99. Byrtek, M., et al., *Early Relapse Of Follicular Lymphoma After R-CHOP Uniquely Defines Patients At High Risk For Death: An Analysis From The National Lymphocare Study*. Vol. 122. 2013. 510-510.
100. Hagenbeek, A., et al., *90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin(R)) Consolidation of First Remission in Advanced Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: First Results of the International Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients*. ASH Annual Meeting Abstracts, 2007. **110**(11): p. 643-.
101. Canales, M.A., et al., *A Randomized Phase II Study Comparing Consolidation With a Single Dose Of 90y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) (Z) Vs. Maintenance With Rituximab (R) For Two Years In Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma (FL) Responding To R-CHOP. Preliminary*. Vol. 122. 2013. 369-369.
102. Sebban, C., et al., *Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*. Blood, 2006. **108**(8): p. 2540-4.
103. Al Khabori, M., et al., *Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(1): p. 18-28.
104. Schaaf, M., et al., *High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults*. Cochrane Database Syst Rev. **1**: p. CD007678.
105. Davis, T.A., et al., *Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment*. J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3135-43.
106. van Oers, M.H., et al., *Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial*. Blood, 2006. **108**(10): p. 3295-301.
-

-
107. van Oers, M.H., et al., *Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study*. J Clin Oncol. **28**(17): p. 2853-8.
 108. Forstpointner, R., et al., *The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. Blood, 2004. **104**(10): p. 3064-71.
 109. McLaughlin, P., et al., *Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program*. J Clin Oncol, 1998. **16**(8): p. 2825-33.
 110. Vidal, L., et al., *Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(4): p. 248-55.
 111. Schouten, H.C., et al., *High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3918-27.
 112. Montoto, S., et al., *Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors*. Ann Oncol, 2002. **13**(4): p. 523-30.
 113. Montoto, S., et al., *Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression*. Ann Oncol, 2004. **15**(10): p. 1484-9.
 114. Montoto, S., et al., *Myeloablative chemotherapy for chemo-sensitive recurrent follicular lymphoma: potential benefit in second relapse*. Haematologica. **98**(4): p. 620-5.
 115. Tarella, C., et al., *Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey*. J Clin Oncol, 2008. **26**(19): p. 3166-75.
 116. Darrington, D.L., et al., *Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies*. J Clin Oncol, 1994. **12**(12): p. 2527-34.
 117. Milligan, D.W., et al., *Secondary leukaemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: results from the EBMT. EBMT Lymphoma and Late Effects Working Parties. European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Br J Haematol, 1999. **106**(4): p. 1020-6.
 118. Brown, J.R., et al., *Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation*

-
- and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(10): p. 2208-14.
119. Laport, G.G., *Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012. **2012**: p. 417-25.
120. Micallef, I.N., et al., *Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid malignancies*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(5): p. 947-55.
121. Lenz, G., et al., *Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(24): p. 4926-33.
122. Metayer, C., et al., *Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study*. *Blood*, 2003. **101**(5): p. 2015-23.
123. Travis, L.B., et al., *Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(23): p. 1932-7.
124. Travis, L.B., et al., *Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(2): p. 565-71.
125. Tarella, C., et al., *Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma*. *J Clin Oncol*. **29**(7): p. 814-24.
126. Cheson, B.D., et al., *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas*. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.*, 1999. **17**(4): p. 1244.
127. Kaplan, e.k., el); meier, p (meier, p), nonparametric-estimation from incomplete observations. 1956: journal of the american statistical association. df-1.5.
128. Casulo, C., et al., *Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study*. *J Clin Oncol*, 2015.
129. Sebban, C., et al., *Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes d'Adultes*. Vol. 108. 2006. 2540-2544.
130. Arcaini, L., et al., *Autologous stem cell transplantation with in vivo purged progenitor cells shows long-term efficacy in relapsed/refractory follicular lymphoma*. *Am J Hematol*.
-

-
131. Armitage, J.O. and D.D. Weisenburger, *New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes*. *Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. J Clin Oncol, 1998. **16**(8): p. 2780-95.
 132. Haas, R., et al., *Sequential high-dose therapy with peripheral-blood progenitor-cell support in low-grade non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 1994. **12**(8): p. 1685-92.
 133. Apostolidis, J., et al., *High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up*. J Clin Oncol, 2000. **18**(3): p. 527-36.
 134. Brice, P., et al., *High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol*. Ann Oncol, 2000. **11**(12): p. 1585-90.
 135. Peters, A.C., et al., *Durable event-free survival following autologous stem cell transplant for relapsed or refractory follicular lymphoma: positive impact of recent rituximab exposure and low-risk Follicular Lymphoma International Prognostic Index score*. Leuk Lymphoma. **52**(11): p. 2124-9.
 136. Pedersen-Bjergaard, J., et al., *High risk of therapy-related leukemia after BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for previously treated lymphomas is mainly related to primary chemotherapy and not to the BEAM-transplantation procedure*. Leukemia, 1997. **11**(10): p. 1654-60.
 137. Harrison, C.N., et al., *High-dose BEAM chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's disease is unlikely to be associated with a major increased risk of secondary MDS/AML*. Br J Cancer, 1999. **81**(3): p. 476-83.
 138. Metzner, B., et al., *Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation*. Ann Oncol. **24**(6): p. 1609-15.
 139. Bastion, Y., et al., *Intensive therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in 60 patients with poor-prognosis follicular lymphoma*. Blood, 1995. **86**(8): p. 3257-62.
 140. Mounier, N., et al., *High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry*. Biol Blood Marrow Transplant. **18**(5): p. 788-93.
 141. Derenzini, E., et al., *Sequential therapy with alternating short courses of R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) and R-FM (rituximab, fludarabine, mitoxantrone) followed by autologous stem cell transplantation results in long term remission in advanced follicular lymphoma*. Br J Haematol, 2014. **166**(4): p. 625-8.

-
142. Ladetto, M., et al., *Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program*. *Blood*. **122**(23): p. 3759-66.
 143. Gyan, E., et al., *High response rate and acceptable toxicity of a combination of rituximab, vinorelbine, ifosfamide, mitoxantrone and prednisone for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in first relapse: results of the R-NIMP GOELAMS study*. *Br J Haematol*. **162**(2): p. 240-9.
 144. Marcus, R., et al., *CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma*. *Blood*, 2005. **105**(4): p. 1417-23.
 145. Feuring-Buske, M., et al., *IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 antibody treatment in relapsed advanced-stage follicular lymphomas: results of a phase-II study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Ann Hematol*, 2000. **79**(9): p. 493-500.
 146. Brown, J.R., et al., *Long-term survival after autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first remission*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007. **13**(9): p. 1057-65.
 147. Kang, T.Y., et al., *Effect of prior rituximab on high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 2007. **40**(10): p. 973-8.
 148. Smith, S.M., *Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. **2013**: p. 561-7.
 149. Apostolidis, J., et al., *Patterns of outcome following recurrence after myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(1): p. 216-21.
 150. Maurer, M.J., et al., *Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy*. *J Clin Oncol*. **32**(10): p. 1066-73.
 151. Andreadis, C., et al., *Long-term event-free survivors after high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for low-grade follicular lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. **36**(11): p. 955-61.
 152. Papadopoulos, K.P., et al., *Pilot study of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with a novel combination of regimens in patients with poor risk lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. **36**(6): p. 491-7.
 153. Tarella, C., et al., *Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi)*. *Leukemia*, 2007. **21**(8): p. 1802-11.
 154. Welt, A., et al., *Long-term results of a phase-I/II study of sequential high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the initial treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *Tumori*, 2007. **93**(5): p. 409-16.

-
155. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas - Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2-2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany)*. ASH Annual Meeting Abstracts. **116**(21): p. 856-.
 156. Engert, A., et al., *Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(27): p. 4548-54.
 157. Abrahamsen, J.F., et al., *Second malignancies after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, follow-up time, and age*. J Clin Oncol, 1993. **11**(2): p. 255-61.
 158. Howe, R., et al., *Secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia are significant complications following autologous stem cell transplantation for lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(3): p. 317-24.
 159. Calado, R.T., et al., *Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells*. Blood, 2009. **114**(11): p. 2236-43.



ANEXOS



Anexo 1. Hospitales del grupo GELTAMO.

Los hospitales pertenecientes al grupo GELTAMO que han participado en el estudio, mediante la inclusión de pacientes son:

1. Hospital Sant Pau (Barcelona)
2. Hospital Clínico Universitario de Barcelona
3. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
4. Hospital Ramón y Caja (Madrid)
5. Hospital de Las palmas.
6. Hospital Universitario de Oviedo (Asturias)
7. Hospital Universitario de Córdoba.
8. Hospital Universitario de Salamanca
9. Hospital Vall d' hebron (Barcelona)
10. Hospital Universitario de Donostia.
11. Hospital Universitario de Jerez.
12. Hospital Universitario de Valdecilla (Santander)
13. Hospital Clínico San Carlos (Madrid).
14. Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)
15. Hospital Universitario de Málaga.
16. Hospital Universitario de Son Dureta (Palma de Mallorca)
17. Hospital Universitario de Murcia
18. Hospital Universitario la Princesa (Madrid)

-
19. Hospital La Fe (Valencia)
 20. Hospital La Paz (Madrid)
 21. Hospital Clínico Universitario Virgen de Arriaxaca (Murcia)
 22. Hospital Universitario de Santiago de Compostela.
 23. Hospital ICO L' Hospitalet (Barcelona)
 24. Hospital Germans Trias y Puyol
 25. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid).
 26. Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada).
 27. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).
 28. Hospital Universitario Insular de Las Palmas.
 29. Hospital Universitario de Canarias (Tenerife).
 30. Hospital Nuestra Señora La Candelaria.
 31. Hospital Universitario Son Espases (Mallorca)

Anexo 2. Código del estudio: GEL-TPH-2013-01.



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. ANGEL CEDILLO CEDILLO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **17 de junio de 2013**, por **D. ANGEL CEDILLO CEDILLO**, para la clasificación del estudio titulado **"Estudio retrospectivo de la eficacia y toxicidad a largo plazo del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el linfoma folicular"**, con código **GEL-TPH-2013-01**, y cuyo promotor es **FUNDACIÓN GELTAMO** se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ propone clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:


- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

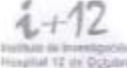
CORREO ELECTRÓNICO

farmacoep@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO B
28022 MADRID

Anexo 3. Certificado del Comité Ético de investigación clínica.

 Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid

 i+12
Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

Nº CEIC: **13/257**

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Doña MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre.

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión celebrada el día **24/09/2013** ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice el estudio **EPA-OD** del promotor **FUNDACIÓN GELTAMO** con código **GEL-TPH-2013-01 (ESTUDIO TAPH)**, titulado:

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA EFICACIA Y TOXICIDAD A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL LINFOMA FOLICULAR, Versión del Protocolo **VERSIÓN 1- JUN 2013**,

Que en este estudio:


1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto
2. Es adecuado el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
3. La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
5. Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Que este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho estudio por el Dr. **Carlos GRANDE GARCIA** la **Dra. Ana JIMENEZ UBIETO** y el Dr. **Juan Jose LAHUERTA PALACIOS** del Servicio **HEMATOLOGIA** de este Centro como Investigadores Principales.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor, lo firmo en Madrid, a 3 de junio de 2013,



Firmado.: **Dra. María Ugaldede Diez**
Secretaria del CEIC Hospital Universitario 12 de Octubre

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
Hospital Universitario "12 de Octubre"

Comité Ético Investigación Clínica Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid
Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 5ª • Telf. 91 779 26 15 • e-mail: ceic@h12o.es

Anexo 4. Estadios de Ann Arbor modificado (Ann Arbor 1974, Costwolds 1989).

I	Afectación de una única región ganglionar o una única estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) (I) o de una única y “limitada” localización extralinfática (I-E).
II	Afectación de 2 ó más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación limitada y por contigüidad (a partir de una zona ganglionar afecta) de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E).
III	Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (III-E).
IV	Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos.

Criterio de masa voluminosa : añadir la letra X.

Cualquier masa ganglionar igual o superior a 10 cm, medible por exploración física o por técnicas de imagen. En mediastino (Radiografía de tórax): cuando el diámetro máximo de la masa es igual o superior a 1/3 del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6.

Síntomas: A: Asintomático. B: Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos.

Anexo 5. Criterios de Respuesta según los criterios de Cheson 1999 (los más ampliamente usados en el estudio).¹²³

RC: Una respuesta completa requiere lo siguiente:

8. La desaparición completa de cualquier evidencia radiográfica y clínica detectable de enfermedad y desaparición de cualquier síntoma relacionado con la enfermedad si estaban presentes antes del tratamiento, y la normalización de las anomalías bioquímicas que pueden asignarse indudablemente a LNH.
9. Todos los ganglios linfáticos y masas ganglionares deben experimentar una regresión hasta su tamaño normal ($\leq 1,5$ cm en su diámetro transversal mayor para los ganglios $\geq 1,5$ cm antes del tratamiento). Los ganglios implicados anteriormente que tuviesen de 1,1 a 1,5 cm en su diámetro transversal mayor antes del tratamiento, deben haber disminuido hasta < 1 cm en su diámetro transversal mayor tras el tratamiento, o en más del 75% en la suma de los productos de los diámetros mayores (SPD).
10. El bazo, si se considera que ha aumentado de tamaño antes del tratamiento basándose en una exploración TAC, debe haber experimentado una regresión en el tamaño y no debe ser palpable en la exploración física. De manera similar, otros órganos que se considere que han aumentado de tamaño antes del tratamiento debido al linfoma, tales como el hígado y los riñones, deben haber disminuido de tamaño.
11. La MO, si es positiva en el nivel inicial, debe ser histológicamente negativa para el linfoma.

RP: Una respuesta parcial requiere lo siguiente:

6. Una disminución $\geq 50\%$ en la SPD de los seis ganglios o masas ganglionares dominantes mayores. Estos ganglios o masas deben seleccionarse de acuerdo con las siguientes características: (a) deben ser claramente medibles en al menos dos dimensiones perpendiculares, (b) deben proceder de regiones tan distintas del organismo como sea posible y (c) deben incluir zonas de enfermedad mediastínicas y retroperitoneales siempre que esos sitios estén implicados.
7. Sin aumento en el tamaño de los demás ganglios, hígado o bazo.
8. Los nódulos esplénicos o hepáticos deben experimentar una regresión de al menos un 50% en la SPD.
9. Con la excepción de los nódulos esplénicos y hepáticos, la participación de otros órganos se considera una enfermedad evaluable y no medible.
10. Sin nuevos sitios de enfermedad.

EE: La enfermedad estable se define como menos que una enfermedad de RP (según se describe anteriormente) pero no progresiva (véase más adelante).

EP: La enfermedad progresiva se define como sigue:

- A. Aumento $\geq 50\%$ desde el punto más bajo en la SPD de cualquier ganglio anómalo identificado anteriormente.
- B. Aparición de cualquier lesión nueva durante o al final del tratamiento.
