

GPC-LF

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LINFOMA FOLICULAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR EN PRIMERA
LÍNEA Y TRAS LA RECAÍDA

Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada por un equipo multidisciplinario de expertos clínicos españoles y ha recibido el aval de las principales sociedades científicas y grupos cooperativos.



Autores

Dra. Dolores Caballero

Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Salamanca,
Salamanca

Dr. Miguel Canales

Servicio de Hematología
Hospital la Paz, Madrid

Dr. Mariano Provencio

Servicio de Oncología Médica
Hospital Puerta de Hierro, Madrid

Dr. Antonio Rueda

Servicio de Oncología Médica
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga

Dr. Antonio Salar

Servicio de Hematología
Hospital del Mar, Barcelona

Dr. Armando López-Guillermo (Coordinador)

Servicio de Hematología
Hospital Clínic Barcelona, Barcelona

ABREVIATURAS

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

EP: Enfermedad progresiva

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

GLSG: German Low-Grade Lymphoma Study Group

GPC: Guía de práctica clínica

HR: Hazard ratio

LDH: Lactato deshidrogenasa

LF: Linfoma folicular

PICO: Paciente, intervención, comparador, desenlaces

RB: Rituximab, bendamustina

RC: Respuesta completa

R-CHOP: Rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona

R-CVP: Rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona

R-FCM: Rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona

RG: Respuesta global

RP: Respuesta parcial

RT: Radioterapia

SG: Supervivencia global

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLP: Supervivencia libre de progresión

SNS: Sistema Nacional de Salud

STLI: Irradiación linfode subtotal

TC: Tomografía computarizada

TTF: Tiempo hasta el fallo del tratamiento

TTP: Tiempo hasta la progresión

TLI: irradiación linfode total

TRRI: Reducción del tamaño del campo regional irradiado

ÍNDICE

ABREVIATURAS	4
ÍNDICE.....	5
1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS, METODOLOGÍA	6
1.1 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	6
1.2 METODOLOGÍA.....	7
2. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA	9
2.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN	9
2.2 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO	11
2.3 OPCIONES TERAPÉUTICAS.....	12
2.4 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA.....	19
3. TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA	20
3.1 OPCIONES DE TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN	20
3.2 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO.....	23
4. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA.....	25
4.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO.....	25
4.2 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO	25
4.3 ¿CUÁNDO SE DEBE RE-BIOPSIAR?.....	25
4.4 OPCIONES DE TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA.....	26
5. TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN LA RECAÍDA.....	31
5.1 OPCIONES DE TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN	31
5.2 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRATADO EN POST-INDUCCIÓN	37
6. TRATAMIENTOS POSTERIORES	39
RESUMEN DE RECOMENDACIONES.....	40
ANEXO	42
BIBLIOGRAFÍA.....	45

1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS, METODOLOGÍA

1.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los linfomas foliculares (LF) son un subgrupo de linfomas no hodgkinianos (LNH) de origen B caracterizados por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas. El LF es el segundo tipo de linfoma más frecuente en Europa Occidental ya que representan entre el 22% y 40% de los LNH en la clasificación de la OMS (1, 2). La incidencia anual de la enfermedad se ha incrementado en las últimas décadas; desde los 2-3 casos por cada 100 000 habitantes en 1950 a los 5-7 casos/100 000 habitantes durante 2009 y prevalencia de 40/100 000 (3).

Alrededor del 80% de los pacientes con LF se diagnostican en estadios III/IV. Tradicionalmente se dice que la mediana de supervivencia global (SG) es prolongada (alrededor de 10 años) y la tasa de SG a cinco años sobre el 75% (4). En el momento actual, con los tratamientos más modernos, con toda probabilidad estas cifras han mejorado sustancialmente. Para determinar el pronóstico de estos pacientes se dispone del Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) (5), que recientemente se ha actualizado (FLIPI2) (4, 6).

En este contexto y dando preferencia a estudios aleatorizados y meta-análisis, se ha elaborado la presente guía de práctica clínica que contiene las recomendaciones terapéuticas de los pacientes con LF basadas en la mejor evidencia científica disponible. En aquellas recomendaciones donde no existió evidencia científica alguna, se ha obtenido el consenso de clínicos expertos acerca de las actitudes clínico-terapéuticas destinadas a mejorar el tratamiento de estos pacientes.

Esta guía clínica presenta la evidencia científica actual y hace recomendaciones derivadas del consenso sobre el manejo clínico-terapéutico de estos pacientes en nuestro país, tanto en un ámbito asistencial – lo más próximo a la realidad - como en otro, que se podría calificar de ideal entendiendo como tal, aquél que llevaría a cabo el profesional si pudiera disponer de todos los recursos humanos, económicos y organizativos para realizar estas actividades.

1.2. METODOLOGÍA

Esta guía de práctica clínica proporciona recomendaciones basadas en la evidencia o en el consenso profesional experto para mejorar el tratamiento del linfoma folicular. Con este objetivo se desarrollaron las preguntas que, de manera exhaustiva, intentan responder la guía clínica. Estas preguntas se realizaron siguiendo la metodología de preguntas PICO (paciente, intervención, comparadores y desenlaces) y fueron extraídas de la lectura de los artículos seleccionados y calificados según su calidad.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Medline (Pubmed, desde enero de 1966 hasta enero de 2011) y de *The Cochrane Library*, utilizando términos MESH siempre que fue posible. Los siguientes términos de búsqueda generales fueron considerados: ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "follicular"[All Fields]) OR "follicular lymphoma"[All Fields] OR ("follicular"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) y otros términos específicos para cada una de las variables descritas en la guía. Las búsquedas se limitaron con los siguientes términos: estudios en humanos, ensayos clínicos (*Clinical Trials*), meta-análisis, guías de práctica clínica, estudios aleatorizados controlados (*Randomized Controlled Trials*), ensayos clínicos fase I (*Clinical Trials Phase I*), ensayos clínicos fase II (*Clinical Trials Phase II*), Ensayos clínicos fase III (*Clinical Trials Phase III*), Ensayos clínicos fase IV (*Clinical Trials Phase IV*), conferencias para el desarrollo de consenso (*Consensus Development Conference*) y ensayos controlados del NIH (NIH, *Controlled Clinical Trials*).

Tras la búsqueda bibliográfica, se realizó una primera criba de los artículos no relevantes. Este proceso se llevó a cabo entre dos revisores. Los listados de referencias seleccionadas para cada área fueron analizados por un equipo científico con la finalidad de determinar si había algún artículo relevante que no hubiese sido incluido en los resultados de las búsquedas.

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS OBTENIDOS

Una vez seleccionados los artículos se procedió a la completa lectura de éstos, para evitar tomar decisiones sobre su relevancia basadas en informaciones incompletas contenidas en sus títulos o resúmenes. Las publicaciones fueron evaluadas utilizando plantillas de lectura crítica validadas por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* y el *Sistema Nacional de Salud Español (SNS)* para la valoración de la calidad de trabajos científicos.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Tras identificar las fuentes con el nivel de calidad deseada, se procedió a clasificar el Nivel de Evidencia y los Grados de recomendación mediante el sistema SIGN revisado (clasificación que se detalla en el anexo) (7, 8). Una vez realizada la evaluación y calificación de los artículos por parte de un equipo de epidemiólogos clínicos, se distribuyeron los artículos entre los médicos expertos participantes.

A continuación se detallan cada uno de los diferentes capítulos sobre los cuales se han realizado recomendaciones para la práctica clínica del tratamiento del LF:

- TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA
- TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA
- TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA
- TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN LA RECAÍDA
- TRATAMIENTOS POSTERIORES

2. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA

2.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

El primer aspecto a tener en cuenta a la hora de tratar a un paciente con LF es el grado histológico (1, 2, 3a ó 3b) (1). Los datos de la presente guía terapéutica hacen referencia a pacientes con LF de grados 1, 2 ó 3a. Los pacientes con LF de grado 3b deben recibir tratamiento de linfoma difuso de células grandes B. Por otro lado, el tratamiento inicial de pacientes con LF está condicionado por la extensión de la enfermedad. Así, los pacientes con enfermedad localizada (estadio I), que representan menos del 10% de todos los casos, pueden beneficiarse del tratamiento localizado basado en radioterapia, lo que resulta en altas tasas de remisión prolongada e incluso curación de la enfermedad en algunos casos. El papel del tratamiento sistémico, incluyendo la inmunoterapia o la inmunoquimioterapia, no se ha establecido aún en este contexto.

En la mayoría de los pacientes, el LF se diagnostica en estadio avanzado. Con las terapias actuales, aunque la SG pueda ser muy prolongada, estos casos se consideran incurables, dado que, sea cual sea el tratamiento, el riesgo de recaída es muy elevado. En este contexto, la primera cuestión que surge es si los pacientes asintomáticos sin criterios de riesgo deben recibir tratamiento de inmediato o esperar a la eventual progresión (“abstención terapéutica”). Algunos estudios publicados no demostraron que el tratamiento inmediato, después del diagnóstico, en pacientes con LF asintomático, mejorase la SG respecto a la simple observación y tratamiento diferido a la progresión sintomática (9, 10). Por lo tanto, en ausencia de factores de riesgo, posponer el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, sobre todo en pacientes ancianos o aquéllos con enfermedades concomitantes, se ha venido considerando una opción razonable (11).

En la actualidad, los criterios más utilizados para definir a los enfermos de bajo riesgo o “baja masa tumoral” son los del grupo GELF (Groupe d’Etude des *Lymphomes Folliculaires*) (tabla 1) (11, 12).

Tabla 1: Definición de “masa tumoral” en el linfoma folicular según criterios GELF

Serán considerados **pacientes** con “**baja masa tumoral**” aquellos que no presenten ninguno de los siguientes criterios.

• Nódulo o masa tumoral extraganglionar con diámetro superior a 7 cm
• Afectación de, al menos, tres regiones ganglionares, cada una con un diámetro superior a 3 cm
• Presencia de cualquier síntoma sistémico o síntoma B
• Esplenomegalia con el borde inferior por debajo de la línea umbilical
• Síndrome de compresión (ureteral, orbital, gastrointestinal, etc.)
• Derrame pleural o peritoneal seroso (independientemente de su contenido celular)
• Fase leucémica (con más de $5,0 \times 10^9$ /L células circulantes malignas)
• Citopenia (recuento granulocítico inferior a $1,0 \times 10^9$ /L y/o recuento de plaquetas inferior a 100×10^9 /L)

Aquellos pacientes que presenten alguno o varios de los criterios anteriores serán considerados de “alta masa tumoral”

Recientemente, se ha sugerido la posibilidad de usar rituximab como monoterapia en los pacientes de bajo riesgo: la tasa de respuesta completa se sitúa alrededor del 40-50% y dura entre 4-5 años (13, 14). Otras alternativas como la radioinmunoterapia deben considerarse todavía experimentales (15). Más recientemente, se han comunicado los resultados preliminares de un ensayo clínico que compara la abstención terapéutica frente a tratamiento de inducción con rituximab y frente a rituximab de inducción más mantenimiento (16). La SLP es mayor en los enfermos que reciben inducción más mantenimiento con rituximab, sin diferencias en la SG. Además el seguimiento es todavía muy corto para poder extraer conclusiones definitivas.

En resumen, la sintomatología de la enfermedad, reflejada por ejemplo en los criterios del GELF, es el criterio primordial para el inicio de la terapia en el LF.

2.2 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los estudios clínicos revisados valoran la eficacia de los tratamientos mediante las tasas de respuesta (RC, RG, EP) y los datos de supervivencia (SG, SLE, SLP, etc.). Por otro lado, es fundamental valorar el perfil de seguridad de los esquemas terapéuticos, sobre todo en pacientes ancianos y con elevado índice de comorbilidades asociadas a la enfermedad de base. Algunos estudios recogen información sobre otros factores como la calidad de vida y el coste-efectividad.

En la actualidad, las variables de eficacia y seguridad son las de mayor relevancia clínica, por su reproducibilidad, cuando es preciso seleccionar un tratamiento para el paciente.

2.3 OPCIONES TERAPÉUTICAS

En los pacientes con linfoma folicular en estadio localizado se recomienda la radioterapia loco-regional. **Grado de recomendación B**

2++ Un estudio retrospectivo realizado en 177 pacientes con LF tratados con radioterapia aportó datos sobre la tasa de supervivencia en aquellos que fueron irradiados únicamente en un lado del diafragma (tanto campo afecto como extenso) o en ambos lados (irradiación linfoide total [TLI] o irradiación linfoide subtotal [STLI]). La dosis de radioterapia varió desde 35 hasta 50 Gy (17).

2+ Recientemente se han publicado los datos de otro estudio retrospectivo donde, en un total de 237 pacientes irradiados, los autores han investigado el impacto de la reducción del tamaño del campo regional irradiado (TRRI) a RT ganglionar con márgenes de hasta 5 cm (INRT \leq 5 cm) (18). Los resultados obtenidos indican que la recaída de la enfermedad después de 10 años es poco común, lo que sugiere que la cura es posible. La reducción de los campos de radioterapia INRT \leq 5 cm no compromete los resultados a largo plazo. Una revisión no sistemática de la evidencia publicada concluye que en los pacientes con estadio I y II, la radioterapia con diferentes técnicas de irradiación produce un excelente control local de la enfermedad (aproximadamente el 95%) como resultado de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (SG) y las tasas de 37-94% y 40-93% en 5-15 años, respectivamente. El volumen de irradiación no muestra un impacto clínico significativo y se asocian con aumento de la toxicidad. La quimioterapia adicional puede mejorar los resultados terapéuticos obtenidos con la radioterapia sola (19). No hay datos sobre el papel de la inmunoterapia en este contexto.

En pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo o "baja masa tumoral", en estadio avanzado, se recomienda posponer el tratamiento sistémico hasta progresión de la enfermedad, sobre todo en pacientes ancianos o aquéllos con enfermedades concomitantes. **Grado de recomendación C**

1+ En pacientes asintomáticos con baja masa tumoral, la evidencia científica sobre si los nuevos tratamientos, básicamente rituximab, son mejores que la abstención terapéutica no es definitiva en la actualidad (9-13, 15). Así pues, aunque el uso de rituximab (inducción más mantenimiento) (16) es razonable en este contexto, la abstención terapéutica sigue siendo una opción perfectamente válida.

En los pacientes que precisan tratamiento (sintomáticos o con criterios de "alta masa tumoral"), la inmunoterapia o la inmunoquimioterapia con rituximab es la mejor opción terapéutica; sin embargo, por el momento no está establecido qué régimen de poliquimioterapia (ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP); CVP y adriamicina (CHOP), o combinaciones con fludarabina o con bendamustina) debe acompañar al rituximab. Grado de recomendación A

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda evaluar cuidadosamente sus comorbilidades y si existe una cardiopatía o la fracción de eyección ventricular es inferior al 50%, el tratamiento de inducción en primera línea no debe incluir antraciclínicos. Buena práctica clínica

1++ Cuatro estudios aleatorizados, que evaluaron con el mayor nivel de evidencia, la eficacia de la adición de rituximab a diferentes esquemas de quimioterapia para LF avanzado en el tratamiento de primera línea, están disponibles en la actualidad (20-24). La inmunoquimioterapia mostró clara superioridad en todos los estudios en la tasa de RC, duración de la respuesta, SLP y la necesidad de un nuevo tratamiento. Además, tres de los cuatro estudios mostraron un aumento significativo en la SG de los pacientes asignados a las ramas de inmunoquimioterapia (20-22). Por otro lado, la inmunoquimioterapia no aumentó significativamente la toxicidad relacionada con el tratamiento.

GPC-LF

1+ Entre las posibles quimioterapias a combinar con el rituximab, hay que destacar la bendamustina. La eficacia de la combinación rituximab-bendamustina (RB) en un estudio en fase II de pacientes con linfoma indolente (un tercio de ellos LF) fue alta, con tasa de RC de 60% , una mediana de SLP de 24 meses y una mediana de SG no alcanzada (25). Los resultados preliminares de un estudio aleatorizado de fase III de tratamiento en primera línea de linfomas indolentes (52% LF) comparando RB frente a R-CHOP (estudio StiL) han mostrado mayor eficacia de RB con toxicidad menor (26) Si estos resultados se confirman, la combinación RB puede convertirse en la inmunoquimioterapia de elección para pacientes con LF que precisen tratamiento.

Estudios aleatorizados publicados que evalúan la terapia en primera línea de LF

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
Salles G, 2008	<p><i>Población del estudio</i> Pacientes entre 18 y 75 años con linfoma folicular en estadios II a IV no tratados previamente</p> <p><i>Intervención</i> R-CHVP+I (N=175) 6 ciclos de CHVP cada 28 días, 6 dosis de rituximab (375 mg/m²) iniciando al 3er ciclo de CHVP (2 dosis de rituximab en el 3er y 4to ciclo, día 1 y 8) combinado con 18 meses de interferón.</p> <p><i>Comparador</i> CHVP+I (N=183) 6 ciclos de CHVP cada 28 días, luego 6 ciclos de CHVP cada 56 días combinado con 18 meses de interferón.</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> Supervivencia libre de evento (SLE): Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, recaída, inicio de nuevo tratamiento o muerte por cualquier causa. Supervivencia global (SG): Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte del paciente por cualquier causa.</p> <p><i>Mediana de seguimiento</i> 5 años</p>	<p><i>Supervivencia libre de evento:</i> CHVP+I: 37% (95% CI 29 a 44%) R-CHVP+I: 53% (95% CI 45 a 60%) (p=0,001)</p> <p><i>Supervivencia global:</i> CHVP+I: 79% (95% CI 72 a 84%) R-CHVP+I: 84% (95% CI 78 a 84%) (p=NS)</p>

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Marcus R, 2008</p>	<p><i>Población del estudio</i> Pacientes con linfoma folicular estadio III o IV no tratados previamente (sintomáticos)</p> <p><i>Intervención</i> R-CVP (n=162)</p> <p><i>Comparador</i> CVP (n=159)</p> <p>Los ciclos de tratamiento se repitieron cada tres semanas hasta un total de 8 ciclos.</p> <p><i>Objetivo primario</i> Tiempo hasta el fallo del tratamiento (TTF): tiempo entre la aleatorización y la progresión de la enfermedad, recaída tras respuesta, inicio de nuevo tratamiento antilinfoma, estabilización de la enfermedad o muerte por cualquier causa.</p> <p><i>Objetivo secundario</i> Supervivencia global (SG), tiempo hasta progresión (TTP), tasa de respuestas, duración de la respuesta, tiempo hasta el siguiente tratamiento antilinfoma o muerte, supervivencia libre de enfermedad (no reportan definición)</p> <p><i>Mediana de seguimiento</i> 53 meses</p>	<p><i>Mediana de tiempo al fallo del tratamiento (meses):</i> CVP:7 (95% IC 6 a 9) R-CVP:27 (95% IC 25 a 37) p<0,001</p> <p><i>Supervivencia global a los 4 años:</i> CVP: 77% (95% IC 70% a 83%) R-CVP: 83% (95% CI 77% a 89%) (p=0,029)</p>

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Herold M, 2007</p>	<p><i>Población del estudio</i> Pacientes entre 18 y 75 años con linfoma no hodgkinianos (linfoma folicular, grado 1 y 2, linfoma linfoplasmocítico) y LCM, previamente no tratados. 376 pacientes (201 eran folicular)</p> <p><i>Intervención</i> R-MCP (LF, N=105) Rituximab 375 mg/m² iv (día 1), mitoxantrona 8 mg/m² iv. (día 3 y 4), clorambucilo 3x3 mg/m² via oral (día 3 a 7), prednisolona 25 mg/m² vía oral (día 3 a 7)</p> <p><i>Comparador</i> MCP (LF, N=96) Mitoxantrona 8 mg/m² iv. (día 1 y 2), clorambucilo 3x3 mg/m² via oral (día 1 a 5), prednisolona 25 mg/m² vía oral (día 1 a 5)</p> <p>Los pacientes fueron tratados cada 28 días hasta un máximo de 8 ciclos.</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> Supervivencia y respuesta completa Supervivencia libre de evento (SLE) Supervivencia libre de progresión (SLP)</p> <p><i>Mediana de seguimiento</i> 47 meses</p>	<p>Mediana de supervivencia libre de evento (SLE) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron significativamente más prolongadas en el brazo de R-MCP que en el de MCP.</p> <p>SLE: no se alcanzó vs. 26 meses, respectivamente; p=0,0001</p> <p>SLP: no se alcanzó vs. 28,8 meses, respectivamente; p=0,0001</p>

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Hiddemann W, 2005</p>	<p><i>Población del estudio</i> Pacientes con linfoma folicular no tratado previamente em estadio III y IV</p> <p><i>Intervención</i> R-CHOP (N=223) Rituximab 375 mg/m² iv (1 día antes de cada ciclo de CHOP), ciclofosfamida 750 mg/m² iv (día 1), adriamicina 50 mg/m² iv (día 1), vincristina 1,4 mg/m² iv (día 1), prednisona 100 mg/m² vía oral (día 1 a 5).</p> <p><i>Comparador</i> CHOP (N=205) Ciclofosfamida 750 mg/m² iv (día 1), adriamicina 50 mg/m² iv (día 1), vincristina 1,4 mg/m² iv (día 1), prednisona 100 mg/m² vía oral (día 1 a 5).</p> <p>Los ciclos de tratamiento se repitieron cada 3 semanas hasta un total de 6-8 ciclos. El número de ciclos dependió de la respuesta tras 4 ciclos, todos los pacientes que lograron RC tras 4 ciclos fueron tratados un total de 6 ciclos, los demás recibieron 8 ciclos de R-CHOP ó CHOP.</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> Respuesta global (RC + RP) Supervivencia global (SG) Tiempo al fallo del tratamiento (TTF)</p> <p><i>Mediana de seguimiento</i> 18 meses</p>	<p>Tasa de respuesta global R-CHOP: 96% CHOP: 90% (p=0,011)</p> <p>Supervivencia global R-CHOP: 6 muertes CHOP: 17 muertes (p=0,016)</p> <p>Reducción del riesgo al fallo del tratamiento (por 60%) y prolongación significativa del tiempo al fallo del tratamiento (TTF) en el grupo de R-CHOP p<0,001).</p> <p>Nota: En junio de 2003, el test secuencial que se realizó mostró tiempo al fallo del tratamiento (TTF) significativamente más prolongado en el brazo de R-CHOP y el ensayo se suspendió prematuramente. En ese escenario, únicamente los pacientes que recibieron inducción completa (n=428) fueron incluidos para el análisis de eficacia y seguridad.</p>

2.4 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA

Durante la fase de inducción en primera línea se debe controlar la evolución clínica y las complicaciones del tratamiento. Se recomienda controlar al paciente antes de cada ciclo de tratamiento. Habitualmente, en un contexto asistencial, la reevaluación de la enfermedad (pruebas de imagen, biopsia medular, etc.) se realiza al final del tratamiento. Ocasionalmente, en particular si existen indicios de mala respuesta, hay que evaluar al enfermo durante el tratamiento.

Se han definido unos criterios internacionales para definir la respuesta terapéutica (respuesta completa, parcial o fracaso terapéutico) en ensayos clínicos que en la práctica se utilizan también en el ámbito asistencial (27, 28).

3. TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN PRIMERA LÍNEA

3.1 OPCIONES DE TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN

En pacientes con criterios de tratamiento, en respuesta completa o parcial tras la inmunoterapia de inducción en primera línea, el tratamiento de mantenimiento con rituximab (una dosis de 375 mg/m² cada 2 meses durante 2 años) prolonga significativamente la SLP y la SLE respecto a la mera observación. **Grado de recomendación A**

Tras alcanzar respuesta con el tratamiento de inducción, se pueden iniciar maniobras terapéuticas para prolongar la respuesta, entre ellas destaca el mantenimiento con diferentes fármacos y la intensificación mediante trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos.

1+ El estudio FIT, un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con 414 pacientes con LF en estadio avanzado, fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento post-inducción con 90Y-Ibritumomab Tiuxetan. Se observó incremento significativo de la SLP en el grupo experimental frente a la observación, si bien con mayor toxicidad hematológica (29). No se evidenciaron diferencias significativas en la SG. El problema crítico del estudio es que sólo una minoría de pacientes había recibido inmunoterapia en primera línea, considerada hoy en día el tratamiento convencional. Por otro lado, en el pequeño grupo de enfermos tratados con rituximab, no se observaron diferencias según se administrara o no el 90Y-Ibritumomab Tiuxetan.

1+ Antes de la era del rituximab, se habían publicado diferentes estudios sobre el tratamiento de mantenimiento con interferón. Aunque se evidenciaba mayor eficacia terapéutica (30), el mantenimiento con interferón está en desuso en la mayor parte de centros por su elevada toxicidad.

1+ El tratamiento de mantenimiento con rituximab fue inicialmente evaluado en un ensayo clínico aleatorizado y controlado (31) con pacientes con LF (en primera línea y tras la recaída) en respuesta (RC, RP o enfermedad estable) tras cuatro dosis de rituximab. Estos enfermos fueron aleatorizados entre recibir tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 2 meses x 4) o abstención terapéutica. Tras una mediana de seguimiento de 35 meses, la SLE fue mejor en los pacientes en tratamiento de mantenimiento con rituximab.

1+ En otro ensayo clínico, 228 pacientes con LF estadio III-IV, en RC, RP o enfermedad estable tras la quimioterapia con CVP y que fueron estratificados por su "masa tumoral inicial", enfermedad residual y su histología, se aleatorizaron a tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m² una vez por semana x 4 semanas cada 6 meses durante 2 años) frente a abstención terapéutica (32). Tras 3 años de seguimiento, la SLP fue mejor en los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento (HR 0,4 IC95% 0,3-0,6; p<0,001), y se observó una tendencia hacia mejor SG (HR 0,8 IC95% 0,3-1,2; p=0,08). Sin embargo, los pacientes incluidos en este estudio recibieron tratamiento de inducción con CVP, sin rituximab.

1+ Recientemente, se han publicado los resultados del estudio PRIMA que incluye pacientes con LF, registrados en el momento del diagnóstico, con criterios de tratamiento. Los enfermos recibieron alguno de los siguientes regímenes de inmunoquimioterapia de primera línea, R-CHOP, R-CVP, ó R-FCM, siempre con 8 dosis de rituximab. Aquellos pacientes en RC o RP se aleatorizaron a recibir tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 2 meses durante 2 años) frente a observación. Se observó mejora muy significativa tanto de la SLP como de la SLE y de los demás objetivos secundarios frente a la observación (HR 0,55 CI95% 0,44-0,68; p<0,0001) (33). Estas diferencias se evidenciaron para todos los grupos de edad, riesgo y respuesta a la inducción. Por el momento, no se han observado diferencias en cuanto a la SG. Este es, en la actualidad, el único estudio clínico disponible sobre el papel del mantenimiento con rituximab en pacientes tratados con inmunoquimioterapia en primera línea.

1- Finalmente, tres ensayos clínicos aleatorizados evaluaron el trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos (TAPH) como tratamiento post-inducción en la era pre-rituximab (34-37). Estos estudios mostraron resultados discrepantes entre si, posiblemente debido a diferencias en los criterios de inclusión. En la actualidad, en pacientes que reciben inmunoquimioterapia con rituximab en primera línea, el beneficio del TAPH en el tratamiento post-inducción en pacientes con LF en RC o RP no se ha demostrado y debiera limitarse a ensayos clínicos (38).

Estudios aleatorizados publicados que evalúan el tratamiento post inducción en primera línea.

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Salles G, 2011</p> <p>(estudio PRIMA)</p>	<p><i>Población de estudio</i> Pacientes con linfoma folicular (grados 1, 2, ó 3a), no tratados previamente. Los pacientes recibieron tratamiento de inducción en primera línea con R-CHOP, R-CVP, ó R-FCM (completaron 8 dosis de rituximab)</p> <p><i>Intervención (en RC o RP tras inducción)</i> R-mantenimiento, (375 mg/m² cada 2 meses durante 2 años) (N=505)</p> <p><i>Comparador (en RC o RP tras inducción)</i> Observación (N=513)</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> SLP (a partir de la aleatorización al tratamiento de mantenimiento con rituximab u observación) SLE SG</p> <p><i>Mediana de seguimiento</i> 36 meses</p>	<p>Mediana de SLP: R-mantenimiento: no se alcanzó OBS: 48 meses (HR: 0,55; p<0,0001)</p> <p>Nota: El 14 de enero 2009, 267 eventos fueron registrados, por lo que el comité de monitorización de la seguridad del ensayo estimó que el desenlace primario de SLP se habían cumplido y por tanto, el estudio fue analizado. A continuación el estudio fue terminado, en ese momento la mediana de seguimiento tras la aleatorización fue de 25 meses, con 231 pacientes sin completar el mantenimiento o periodo de observación. El informe describe el análisis después de un año adicional de seguimiento, con un punto de corte a 15 de enero 2010, cuando todos los pacientes aleatorizados llegaron a la evaluación de fin de tratamiento.</p>

3.2. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO

Durante la fase de mantenimiento hay que controlar la evolución clínica, de manera que sea posible conocer si el paciente está manteniendo la respuesta (conseguida tras la inducción), si ha mejorado la misma (conversión de RP a RC) o si, por el contrario, la enfermedad ha progresado.

Durante el tratamiento de mantenimiento en primera línea, se recomienda realizar la evaluación clínica cada 2 meses (coincidiendo con cada administración) y valoración por pruebas de imagen (TC) cada 6 meses. Además, se sugiere la cuantificación de las inmunoglobulinas cada 6 meses. No se recomienda el uso de la PET para el seguimiento del LF. Grado de recomendación D

Una vez finalizada la fase de mantenimiento se pueden espaciar los controles, obviamente en ausencia de progresión de la enfermedad.

Al finalizar la fase de mantenimiento se recomienda una re-evaluación del paciente, con la repetición de todas las pruebas alteradas antes del inicio del mantenimiento. A partir de ese momento, se recomienda el control del paciente cada 4-6 meses durante cinco años y posteriormente de manera anual. Se repetirán en cada control la anamnesis, la exploración física y la analítica. No hay acuerdo sobre si realizar o no pruebas de imagen (TC) durante el seguimiento; es razonable hacerlas anualmente durante los primeros años. Grado de recomendación D

¿Cuándo debe contemplarse la posibilidad de un cambio de tratamiento?

Durante la fase de mantenimiento, sea cuál sea el esquema terapéutico utilizado, si se demuestra progresión de la enfermedad, habitualmente por datos clínicos o pruebas de imagen (TC), o toxicidad grave relacionada con el tratamiento, hay que considerar un cambio terapéutico ("tratamiento de rescate"). **Grado de recomendación D**

4. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA

4.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Los factores más importantes que influyen en la selección del tratamiento tras la recaída son:

- Histología en la recaída (particularmente, descartar transformación histológica)
- Duración de la primera respuesta
- Factores clínicos en la recaída (edad, estado general, síntomas generales y otras comorbilidades y estadio clínico)
- FLIPI en la recaída

4.2 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de rescate tras la recaída son la eficacia valorada mediante las tasas de respuesta (RC, RG, EP) y la supervivencia (SG, SLE, SLP, etc.), así como el perfil de seguridad de los esquemas terapéuticos. El objetivo del tratamiento, esto es, erradicador o paliativo es muy importante a la hora de decidir la opción terapéutica y, en esencia, va a depender de la edad y estado general del paciente y de la agresividad de la enfermedad.

4.3 ¿CUÁNDO SE DEBE RE-BIOPSIAR?

El diagnóstico del LF debe siempre hacerse en base a una biopsia tisular, preferiblemente de una adenopatía. La aspiración con aguja fina no resulta adecuada a tal fin. En el momento de la recaída es importante volver a biopsiar para descartar la transformación histológica (**Buena práctica clínica**).

Por tanto, la recomendación en la recaída, sería re-biopsiar siempre, sobre todo si existe alguna de las siguientes circunstancias:

- Cambio en el comportamiento clínico
- Crecimiento muy rápido de adenopatías
- Masa voluminosa
- Aparición de síntomas "B"
- Gran elevación de LDH sérica

Grado de recomendación D

4.4 OPCIONES DE TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA

Tal y como ocurre en primera línea, no existe un consenso sobre cuál ha de ser el tratamiento de los pacientes con LF en la recaída. Las posibilidades terapéuticas van desde la abstención terapéutica (para aquellos enfermos asintomáticos sin factores de riesgo) hasta tratamientos intensivos. Los ensayos clínicos en fase III, que a continuación se detallan, aportan información interesante, pero no son suficientes para establecer claramente la mejor opción terapéutica.

La quimioterapia muestra resultados similares respecto a la SG, con independencia del régimen utilizado (combinaciones de agentes alquilantes, antraciclínicos o análogos de purinas). La tasa de RC y la toxicidad varían; los tratamientos más activos frente al LF resultan, en general, también más tóxicos. El uso de rituximab mejora sustancialmente esta situación. Así, aunque los resultados de la monoterapia con rituximab son modestos en pacientes en recaída (39), la combinación con quimioterapia permite mejores tasas de respuesta (40). A continuación se detallan algunos ensayos en este contexto que confirman la importancia de administrar inmunquimioterapia (41, 42).

Evidencia científica basada en ensayos clínicos fase III

1+ El estudio GLSG-FCM (*German Low-Grade Lymphoma Study Group - Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone* de sus siglas en inglés) se realizó en pacientes con linfomas indolentes. Los pacientes (N total = 137; linfoma folicular N = 65) fueron asignados aleatoriamente a la inducción con cuatro ciclos de fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona sin rituximab (FCM) o con rituximab (R-FCM). El ensayo se suspendió de manera precoz, al evidenciarse mejores resultados para los enfermos tratados con R-FCM. Tanto la tasa de respuestas (94% frente a 70%; $p=0,011$) como la SLP (mediana no alcanzada frente a 21 meses; $p<0,02$) fueron significativamente mejores para el grupo tratado con R-FCM que para los enfermos tratados con FCM. (43). El estudio tenía una segunda aleatorización para hacer o no terapia de mantenimiento, y los resultados se analizan en el siguiente apartado.

1+ En el estudio de la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) (42), ensayo clínico en fase III, se incluyeron pacientes con LF de grados 1-3, CD20+, en estadio de Ann Arbor III o IV, refractarios o en recaída frente a un máximo de dos líneas de quimioterapia sin antraciclínicos. Cerca del 80% recibieron solamente un tratamiento previo y 16-17% fueron refractarios al tratamiento inicial. 474 pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento de inducción con CHOP o con CHOP más rituximab (R-CHOP, 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo CHOP). Los pacientes fueron evaluados tras 3 ciclos de tratamiento y aquellos con enfermedad estable o progresión salieron del ensayo. El análisis estadístico se realizó en 465 pacientes (231 CHOP, 234 R-CHOP). Durante la fase de inducción, la adición de rituximab incrementó tanto la tasa de RC (29,5% R-CHOP frente a 15,6% CHOP; $p<0,001$). Con mediana de seguimiento de 39,4 meses desde la primera aleatorización, la mediana de SLP fue de 33 meses en el grupo R-CHOP frente a 20 meses en el grupo CHOP ($p<0,001$).

Estudios aleatorizados publicados que evalúan el tratamiento de rescate tras la recaída de LF (se incluye sólo la información relativa al tratamiento de inducción; los datos de mantenimiento se detallan en el apartado 5.1)

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Forstpointner R, 2006</p> <p>(estudio GLSG-FCM)</p>	<p><i>Población de estudio</i> Pacientes con linfoma folicular o linfoma de células del manto recurrente o refractario. (N=137, FL=65)</p> <p><i>Intervención</i> R-FCM Rituximab 375 mg/m² iv (día 1), fludarabina 25 mg/m² iv (día 1 a 3), ciclofosfamida 200 mg/m² iv (día 1 a 3), mitoxantrona 8 mg/m² iv (día 1).</p> <p><i>Comparador</i> FCM Fludarabina 25 mg/m² iv (día 1 a 3), ciclofosfamida 200 mg/m² iv (día 1 a 3), mitoxantrona 8 mg/m² iv (día 1).</p> <p>Los ciclos fueron repetidos cada 4 semanas durante 4 ciclos.</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> RC, RP, SLP</p>	<p><i>Tasa de respuesta global:</i> En pacientes con LF, R-FCM vs FCM (94% vs. 70%, p=0,011)</p> <p><i>Mediana de SLP:</i> En pacientes con LF, R-FCM (no se alcanzó) vs FCM (21 meses), p=0,0139.</p>

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Van Oers MHJ, 2006</p> <p>(estudio EORTC)</p>	<p><i>Población de estudio</i> Pacientes con linfoma folicular, grado 1-3, (Ann Arbor estadio III o IV), no tratados previamente o en recaída (80%)</p> <p><i>Intervención</i> R-CHOP (N=234) Rituximab 375 mg/m² iv (día 1), ciclofosfamida 750 mg/m² iv (día1), adriamicina 50 mg/m² iv (día 1), vincristina 1,4 mg/m² iv (día 1), prednisona 100 mg/día vía oral (día 1 a 5, cada 3 semanas).</p> <p><i>Comparador</i> CHOP (N=231) Ciclofosfamida 750 mg/m² iv (día1), adriamicina 50 mg/m² iv (día 1), vincristina 1,4 mg/m² iv (día 1), prednisona 100 mg/día vía oral (día 1 a 5, cada 3 semanas).</p> <p>Tras 3 ciclos de R-CHOP ó CHOP, los pacientes con enfermedad estable o progresión salieron del estudio. Los pacientes con respuesta recibieron 3 ciclos adicionales del tratamiento asignado.</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> Respuesta global (RC + RP) SG, SLP</p> <p><i>Mediana de seguimiento</i> 39 meses</p>	<p><i>Tasa de respuesta global:</i> R-CHOP: 85,1% CHOP: 72,3% (p<0,001)</p> <p><i>Tasa de Respuesta Completa:</i> R-CHOP: 29,5% CHOP: 15,6% (p<0,001)</p> <p><i>Mediana de SLP:</i> R-CHOP: 33 meses CHOP: 20 meses (HR 0,65; p<0,001)</p> <p><i>Tasa de Supervivencia Global:</i> R-CHOP: 82,5% CHOP: 71,9% (HR 0,74; p=0,096)</p>

De los estudios anteriores se concluye que la inmunoterapia es mejor que la quimioterapia, al menos para aquellos enfermos que no habían recibido previamente rituximab. Para los restantes, esto es, aquellos que recaen tras inmuno- o inmunoterapia se suele utilizar también de nuevo la inmunoterapia, si bien no se dispone de ensayos con el mismo nivel de evidencia.

Recomendaciones prácticas con menor nivel de evidencia, basadas en el consenso de expertos

Dado que la evidencia científica basada en ensayos clínicos para decidir el tratamiento de los pacientes con LF en el momento de la recaída es escasa, hemos juzgado útil apuntar las siguientes recomendaciones basadas únicamente en la práctica clínica diaria de los autores de la presente guía. Desde luego, estas recomendaciones se basan sólo en el consenso de expertos y puede haber discrepancias con otras guías de tratamiento del LF.

En nuestra práctica clínica habitual, solemos tener en cuenta la edad y el riesgo del LF como criterios para decidir el tratamiento de los pacientes en recaída. El corte de edad se suele hacer alrededor de los 65 años. Por otro lado, definimos como pacientes de ALTO RIESGO, aquellos con una recaída sintomática (se pueden utilizar los criterios del GELF (tabla 1) (11, 12), con FLIPI en la recaída de riesgo alto o duración corta de la respuesta (<2 años). Serían de BAJO RIESGO los restantes.

Dado que el tratamiento tras la recaída debe considerarse de manera global (inducción más post-inducción), en las recomendaciones necesariamente hay que considerar las opciones post-inducción. Por ese motivo, el listado de recomendaciones aparece en el apartado 5.1, una vez presentada la evidencia científica existente sobre los tratamientos post-inducción.

Como recomendaciones de “buena práctica clínica” añadiremos que:

- Los pacientes que recibieron rituximab en los 6 meses previos a la recaída se consideran resistentes al fármaco y, por lo tanto, no se recomienda su uso en el tratamiento de rescate
- No se recomienda ninguna opción de quimioterapia específica, sólo evitar en general el esquema de quimioterapia utilizado en primera línea
- En pacientes de más de 70 años o con alteraciones de la función renal se recomienda evitar el uso de los análogos de las purinas

5. TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN EN LA RECAÍDA

5.1 OPCIONES DE TRATAMIENTO POST-INDUCCIÓN

A medida que avanza el curso clínico del LF, las recaídas son más frecuentes y los periodos en remisión más cortos. Así pues, tras lograr respuesta al tratamiento de rescate, tiene sentido administrar alguna terapia que prolongue dicha respuesta. El tratamiento de mantenimiento o la intensificación mediante TAPH son las opciones más estudiadas y utilizadas en la práctica clínica. A continuación, se detallan los estudios en fase III que representan la evidencia científica hasta el momento. Hay que tener en cuenta que en la mayoría de estudios se compara algún tratamiento activo frente a la simple observación, sin que existan ensayos comparativos entre las diferentes posibilidades de post-inducción que, por otro lado, no son incompatibles entre sí.

Tras la recaída, la inmunoterapia seguida de tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años) se ha demostrado superior a la mera observación en cuanto a SLP y SLE. Tanto el estudio de la EORTC (actualizado a 2010; p=0,07) como el meta-análisis (subgrupo de pacientes en recaída) sustentan que también la SG se ve incrementada con el mantenimiento frente a la mera observación. Grado de recomendación A

1+ La primera parte del estudio GLSG-FCM ya se ha descrito en el apartado 4.2. En el tratamiento de mantenimiento, los pacientes en remisión tras la inducción (N=176; linfoma folicular N=105) fueron aleatorizados a tratamiento con rituximab, dos cursos más, en bloques de 4 veces por semana a los 3 y 6 meses o sólo observación. Para los pacientes con LF tratados en la inducción con R-FCM, la mediana de SLP no se alcanzó, mientras que la mediana de SLP en los pacientes con LF tratados en inducción con FCM fue de 21 meses. No hubo diferencias en cuanto a la SG a los 2 años. Los acontecimientos adversos fueron aceptables (43).

1+ En el estudio de la EORTC, también descrito en el apartado 4.2, los pacientes en RC o RP tras 6 ciclos de tratamiento fueron asignados a una segunda aleatorización: observación o mantenimiento con rituximab (375 mg/m² una vez cada 3 meses hasta la recaída o hasta un máximo de 2 años) (42). En el segundo análisis intermedio para eficacia se encontró que los criterios para detener el estudio fueron alcanzados, tanto para el tratamiento de inducción como el tratamiento de mantenimiento. En este momento, 461 pacientes habían sido incluidos (369 pacientes evaluables) y 319 pacientes habían sido aleatorizados para el tratamiento de mantenimiento (268 pacientes evaluables). Con mediana de seguimiento desde la segunda aleatorización de 33 meses, la mediana de SLP fue de 51,5 meses en el grupo de mantenimiento frente a 15 meses en el grupo de observación ($p < 0,001$). Un sub-análisis no previsto mostró que la ventaja del mantenimiento se observaba tanto en los pacientes que habían recibido CHOP como tratamiento de rescate, como en los que habían recibido R-CHOP. Por último, el beneficio en cuanto a la SG de los pacientes se halla en el límite de la significación estadística; este valor ha variado a lo largo del tiempo, siendo de $p = 0,07$ (prueba log-rank) en la última actualización (44).

Estudios aleatorizados publicados que evalúan el tratamiento de post-inducción tras el tratamiento de rescate en la recaída de LF

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Forstpointner R, 2006</p> <p>(estudio GLSG-FCM)</p>	<p><i>Población de estudio</i> Pacientes con linfoma folicular o linfoma de celulas del manto recurrente o refractario.</p> <p><i>Intervención A (inducción)</i> R-FCM (4)</p> <p><i>Comparador A (inducción)</i> FCM (4)</p> <p><i>Intervención B (en remisión tras inducción)</i> R-mantenimiento, 2 ciclos adicionales de 4 dosis semanales de R tras 3 y 9 meses (N=80, LF=52)</p> <p><i>Comparador B (en remisión tras inducción)</i> Observación (N=82, LF=53)</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> Duración de la respuesta SLP</p> <p><i>Mediana de seguimiento</i> 26 meses</p>	<p><i>Mediana de duración de la respuesta:</i> R-mantenimiento: no se alcanzó OBS: 17 meses ($p < 0,001$).</p> <p><i>Mediana de SLP:</i> En pacientes con LF que recibieron R-FCM (no se alcanzó) vs pacientes que recibieron tratamiento con FCM (21 meses); $p=0,0139$.</p> <p>Nota: En Junio de 2001, el test secuencial mostró ventaja significativa a favor del brazo de R-FCM frente al brazo de FCM, y tras la inclusión de 147 pacientes, se detuvo la aleatorización de pacientes. Los siguientes pacientes recibieron R-FCM. 195 pacientes fueron aleatorizados a R-mantenimiento vs observación, y, nuevamente, la aleatorización se detuvo en Mayo de 2005 tras el análisis estadístico que evidenció beneficio significativo del brazo de R-mantenimiento</p>

Autor, Año	Diseño del estudio	Resultados
<p>Van Oers MHJ, 2006</p> <p>(estudio EORTC)</p>	<p><i>Población del estudio</i> Pacientes con linfoma folicular, grado 1-3, (Ann Arbor stage III or IV), no tratados previamente o en recaída (80%)</p> <p><i>Intervención A (inducción)</i> R-CHOP (6)</p> <p><i>Comparador A (inducción)</i> CHOP (6)</p> <p><i>Intervención B</i> (en remisión tras inducción, 6 ciclos) Rituximab 375 mg/m² iv, cada 3 meses durante 2 años (N=167)</p> <p><i>Comparador B</i> (en remisión tras inducción, 6 ciclos) Observación (N=167)</p> <p><i>Objetivos del estudio</i> SLP (entre la segunda aleatorización y la primera recaída, progresión o muerte) Supervivencia Global</p> <p><i>Mediana de Seguimiento</i> 32 meses (tras la segunda aleatorización)</p>	<p><i>Mediana SLP:</i> R-mantenimiento: 52 meses OBS: 15 meses (HR 0,4; p<0,001)</p> <p>En un sub-análisis, tras la inducción con R-CHOP: R-mantenimiento: 52 meses OBS: 23 meses (HR 0,54; p=0,004)</p> <p>En un sub-análisis, tras inducción con CHOP: R-mantenimiento: 42 meses OBS: 12 meses (HR 0,3; p<0,001)</p> <p><i>Tasa de Supervivencia Global:</i> R-mantenimiento: 85,1% OBS: 77,1% (HR 0,52; p=0,011)</p>

1++ Los resultados de los ensayos clínicos descritos anteriormente fueron incluidos en una revisión sistemática y meta-análisis del uso de rituximab como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular (45). Se incluyeron cuatro ensayos clínicos en el análisis de la supervivencia global; los pacientes tratados con rituximab en mantenimiento tuvieron una SG significativamente mejor que aquellos en observación (HR 0,53 CI95% 0,38-0,73). La conclusión global es que el mantenimiento con rituximab tras la respuesta favorable a la inducción (RC o RP) prolonga la supervivencia global de los pacientes. Una de las limitaciones de esta revisión sistemática y meta-análisis es el hecho de incluir pacientes tratados en primera línea y en recaída, ya que estas poblaciones son heterogéneas y no deberían ser analizadas en conjunto. Sin embargo, los resultados del análisis de sensibilidad en el subgrupo de pacientes en recaída son sólidos en el sentido de que el mantenimiento con rituximab prolonga la SLP y la SG de los enfermos.

1- Sólo existe un estudio aleatorizado sobre el papel del TAPH como terapia de intensificación en pacientes con LF (46) que sugiere mejor SLP para los pacientes trasplantados. Sin embargo, el pequeño número de pacientes incluidos en la era pre-rituximab hace que esta conclusión deba ser tomada con precaución. No existen estudios aleatorizados en que se compare mantenimiento con rituximab frente a TAPH.

Recomendaciones prácticas con menor nivel de evidencia, basadas en el consenso de expertos

Como se ha indicado previamente, hemos juzgado útil apuntar las siguientes recomendaciones basadas únicamente en la práctica clínica diaria de los autores de la presente guía. En nuestra práctica clínica habitual, solemos tener en cuenta la edad y el riesgo del LF como criterios para decidir el tratamiento de los pacientes en recaída. El corte de edad se suele hacer alrededor de los 65 años. Por otro lado, definimos como pacientes de ALTO RIESGO, aquellos con una recaída sintomática (se pueden utilizar los criterios del GELF (tabla 1) (11, 12), con FLIPI en la recaída de riesgo alto o duración corta de la respuesta (<2 años). Serían de BAJO RIESGO los restantes.

Pacientes con LF en recaída <65 años y ALTO RIESGO:

- Inmunoquimioterapia (en general, cambiar el régimen de quimioterapia utilizado en primera línea).
- Tras la inducción valorar mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años) y/o intensificación mediante TAPH (en centros con experiencia).
- Estos enfermos son candidatos idóneos para ensayos clínicos.

Pacientes con LF <65 años y BAJO RIESGO:

- Inmunoterapia (rituximab) o inmunoquimioterapia con cualquiera de los regímenes citados en primera línea; en recaídas localizadas, la radioterapia puede ser una opción razonable.
- Tras la inducción valorar mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años).

Pacientes con LF en recaída ≥65 años y ALTO RIESGO:

- Inmunoterapia, inmunoquimioterapia, radioinmunoterapia o tratamiento paliativo sintomático, dependiendo de la situación clínica del paciente y de las co-morbilidades.
- Tras la inducción (si se ha hecho tratamiento activo) valorar mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años).
- Estos enfermos son candidatos idóneos para ensayos clínicos.

Pacientes con LF en recaída ≥65 años y BAJO RIESGO:

- Abstención terapéutica en pacientes asintomáticos (criterios GELF); radioterapia en formas localizadas, inmunoterapia (rituximab solo) o inmunoquimioterapia
- Tras la inducción (si se ha hecho tratamiento activo) valorar mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años)

5.2 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRATADO EN POST-INDUCCIÓN

Durante la fase de mantenimiento hay que controlar la evolución clínica, de manera que sea posible conocer si el paciente está manteniendo la respuesta (conseguida tras la inducción), si ha mejorado la misma (conversión de RP a RC) o, por el contrario, si la enfermedad ha progresado.

Durante el tratamiento de mantenimiento en recaídas, se recomienda realizar la evaluación clínica cada 3 meses (coincidiendo con cada administración) y valoración por pruebas de imagen (TC) cada 6 meses. Además, se sugiere la cuantificación de las inmunoglobulinas cada 6 meses. No se recomienda el uso de la PET para el seguimiento del LF. Grado de recomendación D

Una vez finalizada la fase de mantenimiento se pueden espaciar los controles, obviamente en ausencia de progresión de la enfermedad.

Al finalizar la fase de mantenimiento se recomienda una re-evaluación del paciente, con la repetición de todas las pruebas alteradas antes del inicio del mantenimiento. A partir de ese momento, se recomienda el control del paciente cada 4-6 meses durante 5 años y posteriormente de manera anual. Se repetirán en cada control la anamnesis, la exploración física y la analítica. No hay acuerdo sobre si realizar o no pruebas de imagen (TC) durante el seguimiento; es razonable hacerlas anualmente durante los primeros años. No se recomienda el uso de la PET para el seguimiento del LF. Grado de recomendación D

¿Cuándo debe contemplarse la posibilidad de un cambio de tratamiento?

Durante la fase de mantenimiento, sea cuál sea el esquema terapéutico utilizado, si se demuestra progresión de la enfermedad, habitualmente por datos clínicos o pruebas de imagen (TC), o toxicidad grave relacionada con el tratamiento, hay que considerar un cambio terapéutico ("tratamiento de rescate"). Grado de recomendación D

6. TRATAMIENTOS POSTERIORES

Otros anticuerpos monoclonales, las vacunas y numerosos fármacos con diferentes mecanismos de acción se hallan actualmente en investigación. El trasplante alogénico se debe reservar para un grupo muy selecto de pacientes jóvenes de alto riesgo en el escenario de centros especializados con experiencia.

En general, la mejor opción para los pacientes que llegan a esta situación es su inclusión en ensayos clínicos controlados. **Grado de recomendación D**

Los anticuerpos monoclonales representan un avance importante en el tratamiento del linfoma folicular, mostrando mejoría importante en términos de efecto anti-tumoral y reducción significativa de la toxicidad derivada del tratamiento. En la actualidad, hay nuevos anticuerpos monoclonales usados en estudios experimentales, incluyendo nuevos anti-CD20s (ofatumumab, GA-101), anti-CD22 (epratuzumab) o anti-CD80 (galiximab) entre otros. Con el desarrollo de la inmunoterapia, tres estudios aleatorizados han demostrado la seguridad e inmunogenicidad de vacunas anti-idiotipo en pacientes con LF (47-49). Sin embargo, en los únicos estudios publicados hasta el momento (48, 49), no se han observado diferencias en la SLP o SG entre los pacientes vacunados y el grupo control.

Durante la última década se han desarrollado numerosos fármacos para el tratamiento de los linfomas. La mayoría de estos fármacos se dirigen frente a moléculas o vías claves en el crecimiento y proliferación de los linfomas, que sin duda tendrán un papel muy importante en un futuro próximo, pero que quedan fuera del ámbito de esta guía. Entre ellos destacan los inmunomoduladores como lenalidomida, inhibidores del proteasoma como bortezomib, inhibidores de mTOR como temsirolimus, inhibidores de las deacetilasas de histonas como vorinostat o moléculas implicadas en la regulación de la apoptosis como oblimersen. El papel que estos fármacos, bien en monoterapia o en combinación con regímenes quimioterápicos bien establecidos, tendrán en el tratamiento de los linfomas foliculares requiere el desarrollo de ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

Finalmente, aunque existen algunos datos que sugieren un potencial efecto curativo del trasplante autólogo de células progenitoras, aún se debe reservar su aplicación en centros especializados con experiencia o dentro de ensayos clínicos. Respecto al trasplante alogénico, dada su elevada morbi-mortalidad, se debe reservar para pacientes jóvenes de muy alto riesgo, en centros especializados.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

En tratamiento de inducción en primera línea:

En los pacientes con linfoma folicular en estadio localizado se recomienda la radioterapia loco-regional. **Grado de recomendación B**

En pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo o “baja masa tumoral”, en estadio avanzado, se recomienda posponer el tratamiento sistémico hasta progresión de la enfermedad, sobre todo en pacientes ancianos o aquéllos con enfermedades concomitantes. **Grado de recomendación C**

En los pacientes que precisan tratamiento (sintomáticos o con criterios de “alta masa tumoral”), la inmunoterapia o la immunoquimioterapia con rituximab es la mejor opción terapéutica; sin embargo, por el momento no está establecido qué régimen de poliquimioterapia (ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP); CVP y adriamicina (CHOP), o combinaciones con fludarabina o con bendamustina) debe acompañar al rituximab. **Grado de recomendación A**

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda evaluar cuidadosamente sus comorbilidades y si existe una cardiopatía o la fracción de eyección ventricular es inferior al 50%, el tratamiento de inducción en primera línea no debe incluir antraciclínicos. **Buena práctica clínica**

En tratamiento post-inducción en primera línea:

En pacientes con criterios de tratamiento, en respuesta completa o parcial tras la inmunoterapia de inducción en primera línea, el tratamiento de mantenimiento con rituximab (una dosis de 375 mg/m² cada 2 meses durante 2 años) prolonga significativamente la SLP y la SLE respecto a la mera observación. **Grado de recomendación A**

Durante el tratamiento de mantenimiento en primera línea, se recomienda realizar la evaluación clínica cada 2 meses (coincidiendo con cada administración) y valoración por pruebas de imagen (TC) cada 6 meses. Además, se sugiere la cuantificación de las inmunoglobulinas cada 6 meses. No se recomienda el uso de la PET para el seguimiento del LF. **Grado de recomendación D**

Al finalizar la fase de mantenimiento se recomienda una re-evaluación del paciente, con la repetición de todas las pruebas alteradas antes del inicio del mantenimiento. A partir de ese momento, se recomienda el control del paciente cada 4-6 meses durante 5 años y posteriormente de manera anual. Se repetirán en cada control la anamnesis, la exploración física y la analítica. No hay acuerdo sobre si realizar o no pruebas de imagen (TC) durante el seguimiento; es razonable hacerlas anualmente durante los primeros años. **Grado de recomendación D**

Durante la fase de mantenimiento, sea cuál sea el esquema terapéutico utilizado, si se demuestra progresión de la enfermedad, habitualmente por datos clínicos o pruebas de imagen (TC), o toxicidad grave relacionada con el tratamiento, hay que considerar un cambio terapéutico ("tratamiento de rescate"). **Grado de recomendación D**

En tratamiento de rescate tras la recaída:

Tras la recaída, la inmunoterapia seguida de tratamiento de mantenimiento con rituximab (375 mg/m² cada 3 meses durante 2 años) se ha demostrado superior a la mera observación en cuanto a SLP y SLE. Tanto el estudio de la EORTC (actualizado a 2010; p=0,07) como el meta-análisis (subgrupo de pacientes en recaída) sustentan que también la SG se ve incrementada con el mantenimiento frente a la mera observación. **Grado de recomendación A**

Durante el tratamiento de mantenimiento en recaídas, se recomienda realizar la evaluación clínica cada 3 meses (coincidiendo con cada administración) y valoración por pruebas de imagen (TC) cada 6 meses. Además, se sugiere la cuantificación de las inmunoglobulinas cada 6 meses. No se recomienda el uso de la PET para el seguimiento del LF. **Grado de recomendación D**

Al finalizar la fase de mantenimiento se recomienda una re-evaluación del paciente, con la repetición de todas las pruebas alteradas antes del inicio del mantenimiento. A partir de ese momento, se recomienda el control del paciente cada 4-6 meses durante 5 años y posteriormente de manera anual. Se repetirán en cada control la anamnesis, la exploración física y la analítica. No hay acuerdo sobre si realizar o no pruebas de imagen (TC) durante el seguimiento; es razonable hacerlas anualmente durante los primeros años. No se recomienda el uso de la PET para el seguimiento del LF. **Grado de recomendación D**

Durante la fase de mantenimiento, sea cuál sea el esquema terapéutico utilizado, si se demuestra progresión de la enfermedad, habitualmente por datos clínicos o pruebas de imagen (TC), o toxicidad grave relacionada con el tratamiento, hay que considerar un cambio terapéutico ("tratamiento de rescate"). **Grado de recomendación D**

En tratamientos posteriores:

Otros anticuerpos monoclonales, las vacunas y numerosos fármacos con diferentes mecanismos de acción se hallan actualmente en investigación. El trasplante alogénico se debe reservar para un grupo muy selecto de pacientes jóvenes de alto riesgo en el escenario de centros especializados con experiencia. En general, la mejor opción para los pacientes que llegan a esta situación es su inclusión en ensayos clínicos controlados. **Grado de recomendación D**

ANEXO

Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN (7, 8)

	Niveles de evidencia científica
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos y controles. Estudios de cohorte o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

	Grados de recomendación
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+.

C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Buena práctica clínica	
✓ ¹	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor

¹ En ocasiones el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. E general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica si no que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, et al. Follicular lymphoma. In: "WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues", SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, ES Jaffe, SA Pileri, H Stein, J Thiele and JW Vardoman, eds. IARC, Lyon 2008, pp. 220-6.
2. Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009 May;20 Suppl 4:119-20.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC) / Edited by Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX, printed in 2009. Lyon, France.
4. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4555-62.
5. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004 Sep 1;104(5):1258-65.
6. Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Rizzi S, Ferretti V, Rattotti S, et al. Validation of follicular lymphoma international prognostic index 2 (FLIPI2) score in an independent series of follicular lymphoma patients. *Br J Haematol.* 2010 Jan 11.
7. SIGN 50: A guideline developer's Handbook (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Revised edition January 2008).
8. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01.
9. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Aug 16;362(9383):516-22.
10. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med.* 1984 Dec 6;311(23):1471-5.

11. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, 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 Jul;16(7):2332-8.
12. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1110-7.
13. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):101-6.
14. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Single treatment with rituximab monotherapy for low tumor burden follicular lymphoma (FL): survival analyses with extended follow-up of 7 years. *Blood*. 2006;108:Abstract 486.
15. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):441-9.
16. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, Warden J. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis. (ASH Annual Meeting Abstracts); 116: 6. 2010.
17. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996 Apr;14(4):1282-90.
18. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3797-806.
19. Heinzlmann F, Engelhard M, Ottinger H, Bamberg M, Weinmann M. Nodal follicular lymphoma: the role of radiotherapy for stages I and II. *Strahlenther Onkol*. 2010 Apr;186(4):191-6.

20. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1986-92.
21. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3725-32.
22. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4579-86.
23. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1417-23.
24. Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi JF, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):4824-31.
25. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9.
26. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G. Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2009; 114: 405.
27. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

28. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999 Apr;17(4):1244.
29. Gonzalez H, Cazaentre T. 90Y - Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) consolidation of first remission in advanced stage follicular non-hodgkin's lymphoma : first results of the international randomized phase 3 first-line trial (FIT) in 414 patients. [French]. *Medecine Nucleaire.* 2008 October;32(SUPPL.1):S1-S7.
30. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2215-23.
31. Ghilmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004 15;103(12):4416-23.
32. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG1496 study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 01;27(10):1607-14.
33. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
34. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood.* 2005 May 15;105(10):3817-23.
35. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood.* 2009 Jan 29;113(5):995-1001.

36. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2667-74.
37. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2540-4.
38. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/III trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4004-13.
39. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, 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 Aug;16(8):2825-33.
40. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-Lopez AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4711-6.
41. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, 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 Nov 15;104(10):3064-71.
42. Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006 15;108(10):3295-301.

43. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4003-8.
44. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853-8.
45. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O. Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006552.
46. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: Results from the randomized European CUP trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 01;21(21):3918-27.
47. Schuster SJ, Neelapu SS, Gause BL, Muggia FM, Gockerman JP, Sotomayor EM, Winter JN, Flowers CR, Stergiou AM, Kwak LW. Idiotypic vaccine therapy (BiovaxID) in follicular lymphoma in first complete remission: Phase III clinical trial results (2009 ASCO Annual Meeting). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 2)
48. Ai WZ, Tibshirani R, Taidi B, Czerwinski D, Levy R. Anti-idiotypic antibody response after vaccination correlates with better overall survival in follicular lymphoma. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5743-6.
49. Freedman A, Neelapu SS, Nichols C, Robertson MJ, Djulbegovic B, Winter JN, et al. Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumpritimut-T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):3036-43.

