

Módulo 2

# Linfoma

Asunción Albert Marí

*Servicio de Farmacia Hospital Universitario y Politécnico La Fe*

*Unidad de Farmacoterapia Oncohematológica*

*Facultativo Especialista de Departamento*

[albert\\_asu@gva.es](mailto:albert_asu@gva.es)

## 1. EPIDEMIOLOGÍA

### 1.1. INTRODUCCIÓN

Los linfomas consisten en un grupo diverso de neoplasias malignas del tejido linfoide, derivados de la expansión clonal de linfocitos de estirpe B, de linfocitos T o de linfocitos Natural Killer (NK), estos últimos muy poco frecuentes, o sus precursores. La primera hemopatía maligna descrita fue el linfoma de Hodgkin, anteriormente denominada enfermedad de Hodgkin, caracterizada por la presencia de una célula neoplásica linfoide de estirpe B denominada célula de Reed-Sternberg<sup>1,2,3</sup>.

Las neoplasias hematológicas malignas representan el 7% del total de neoplasias. Los linfomas son aproximadamente el 50% de éstas<sup>4</sup>. Conforman un grupo con amplia variabilidad en cuanto a la etiología y características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas, que condiciona una amplia heterogeneidad en relación a su biología, epidemiología, características clínicas, progresión y respuesta al tratamiento. Existen más de 40 subtipos histológicos diferentes con una amplia variedad de características clínicas y biológicas.

Los linfomas más frecuentes son los linfomas no Hodgkin (LNH), que representan el 80-85% del total de linfomas y los linfomas de Hodgkin (LH), que suponen el 15-20%<sup>4,5</sup>.

### 1.2. LINFOMA NO HODGKIN

Los LNH representan aproximadamente el 40% del total de neoplasias hematológicas. En nuestro país se diagnostican aproximadamente 6.000 pacientes nuevos/año, y son responsables del 3-4% de las muertes por cáncer. Su incidencia es de 13 casos por cada 100.000 habitantes. La supervivencia global a los 5 años en España y en los países de nuestro entorno se sitúa en torno al 50%<sup>4,5</sup>.

En adultos el 80-85% de los pacientes con diagnóstico de LNH presentan un linfoma de células B, siendo los más frecuentes el Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB, aproximadamente el 30% de los casos) y el Linfoma Folicular (LF, entre el 25-30%); y el 15-20% de los LNH son de origen de células T<sup>1,2</sup>. En la población infantil, en la que los LNH de células T son dos veces más frecuentes, el 65% son de células T. La tabla 1 resume los subtipos más frecuentes y la supervivencia a 5 años del LNH.

Tabla 1. Subtipos de LNH más frecuentes y supervivencia a 5 años

Subtipo	Frecuencia	Supervivencia a 5 años
Linfoma difuso de células grandes B	30,6%	46%
Linfoma Folicular	22,1%	72%
Linfoma MALT	7,6%	74%
Linfoma de células T periférico	7,0%	25%
Linfoma linfocítico de células pequeñas B	6,7%	51%
Linfoma del manto	6,0%	27%
Linfoma de células grandes B mediastínico primario	2,4%	50%
Linfoma anaplásico de células grandes	2,4%	77%
Linfoma burkitt-like	2,1%	47%
Linfoma de la zona marginal nodal	1,8%	57%
Linfoma/leucemia linfoblástico T	1,7%	26%
El resto	< 1,0%	

MALT: mucosal associated lymphoid tissue

La mayoría de los LNH de células B aparecen en la edad adulta, entre la sexta y séptima décadas de la vida. En la población infantil los LNH B que se presentan con una incidencia significativa son el linfoma de Burkitt y el LDCGB. En general presentan un ligero predominio masculino (tasa de incidencia ajustada por 100.000 habitantes de 2,4 para hombres y 2,2 para mujeres). El linfoma de células del manto es más frecuente en hombres mientras que el LF lo es en mujeres<sup>4,6</sup>.

### 1.3. LINFOMA DE HODGKIN

Los linfomas de Hodgkin representan aproximadamente el 10% del total de neoplasias hematológicas. En nuestro país, se diagnostican aproximadamente 1.100 nuevos pacientes/año, y son responsables de <1% de las muertes por cáncer. La incidencia en España es de 2,5 casos por cada 100.000 habitantes. La supervivencia global del LH a los 5 años en España y en los países de nuestro entorno se sitúa alrededor del 80-90%<sup>3,4</sup>. El LH es el paradigma de neoplasia curable. Existen dos grupos histológicos fundamentales, el LH clásico y el LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN). En adultos el 95% de los pacientes presentan LH clásico y el 5% LHPLN. En el LH clásico el subtipo histológico predominante es esclerosis nodular (60-80%)<sup>7</sup>.

La distribución por edades es bimodal, aunque con diferente patrón en función del nivel socioeconómico de la población. En los países desarrollados, es frecuente un pico de presentación en adultos jóvenes (20 años) y otra en la edad adulta (65 años). Se distribuye aproximadamente por igual entre hombres y mujeres.

## 2. ETIOLOGÍA

La etiología de los linfomas es desconocida. La malignidad en los LNH se desarrolla en los nódulos linfáticos o en el tejido linfoide asociado a la mucosa (*mucosal associated lymphoid tissue*, MALT). Este proceso de malignización es complejo, con acumulación de múltiples anormalidades genéticas que afectan a los protooncogenes y los genes supresores de tumores durante el proceso de diferenciación linfoide desde la célula progenitora común en la médula ósea. Además el microambiente de los nódulos linfáticos (que incluye a células del estroma, macrófagos, células T reguladoras) y la vasculatura del nódulo linfoide también se han implicado en la génesis de estas neoplasias<sup>1</sup>.

### 2.1. LINFOMA NO HODGKIN

Entre los mecanismos de daño genómico propuestos se encuentran: *reordenamiento de genes del receptor T, traslocaciones cromosómicas e integración genómica viral*.

La mayoría de linfomas se caracterizan por pocas, a veces únicas, anormalidades cromosómicas no aleatorias, comúnmente representadas por traslocaciones cromosómicas equilibradas. Aunque presentes al diagnóstico, estas anormalidades se incrementan con la progresión de la enfermedad, y en el modelo propuesto de patogénesis, las traslocaciones equilibradas son el evento desencadenante, y las pérdidas o adiciones posteriores se asocian a la progresión. La anormalidad citogenética más habitual es la traslocación de los genes del receptor de antígenos de células B o T<sup>1</sup>.

Las anormalidades citogenéticas más frecuentes son:

- **t(14;18)(q32;q21)** presente en el 50% de todos los LNH y 90% de LF. Esta traslocación del oncogén *bcl-2* del cromosoma 14 al cromosoma 18 y posterior activación, resulta en un aumento de la expresión de *bcl-2* con bloqueo de la muerte celular programada (apoptosis).
- **t(11;14)(q32;q21)** traslocación del oncogén *bcl-1* del cromosoma 11 al 14. Se produce un aumento de las proteínas resultantes *bcl-1* y ciclina D1 implicadas en la regulación del ciclo celular. Asociado con el linfoma de células del manto.
- **c-myc oncogen** (cromosoma 8) que resulta en la sobreexpresión de c-myc, un activador de la transcripción. Esta alteración citogenética se ha asociado con linfoma de Burkitt.

Existe evidencia de que la infección por diversos virus oncogénicos se ha asociado con el desarrollo de LNH mediante un mecanismo de integración viral. Algunas bacterias también se han implicado en la génesis de algunos subtipos de LNH<sup>8</sup>.

- **Virus de Epstein-Barr (VEB):** asociado con el desarrollo del linfoma de Burkitt. Está presente en prácticamente el 100% de los casos de linfoma de Burkitt endémico y en menor proporción en el esporádico y linfoma de Burkitt asociado a SIDA. También se ha relacionado en la patogénesis de muchos LNH de células B asociados a tratamiento inmunosupresor (inmunodeficiencia secundaria), y en ancianos.
- **Virus herpes tipo 8 (VHH-8):** asociado con el LNH de cavidades, donde el genoma viral se detecta en el 100% de los casos, y con los LNH asociados con la enfermedad de Castleman, sobre todo en pacientes con VIH.
- **Virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-1):** es el agente causal de la leucemia linfoma de células T del adulto.
- **Bacterias:** *Helicobacter pylori* está presente en más del 90% de casos del linfoma gástrico tipo MALT, la erradicación con antibióticos e inhibidores de la bomba de protones puede inducir respuestas completas.

No se ha identificado una predisposición genética bien definida, aunque en ciertos subtipos de LNH se ha documentado agregación familiar, como en la leucemia linfocítica crónica familiar.

## 2.2. LINFOMA DE HODGKIN

El mecanismo de desarrollo de LH es desconocido. No existen traslocaciones cromosómicas específicas asociadas a los pacientes con LH. Algunas de las traslocaciones descritas para LNH se identifican también en LH, pero existe amplia variabilidad. Tampoco parece que exista una relación causal clara con agentes microbianos o exposición ambiental<sup>7</sup>.

## 3. FACTORES DE RIESGO

### 3.1. LINFOMA NO HODGKIN

El estado inmunológico deficiente del paciente, la infección por diversos agentes microbianos (virus o bacterias), y la exposición a fármacos y toxinas químicas se han asociado con una mayor predisposición a desarrollar la enfermedad.

- **Inmunodeficiencia:** los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia primaria o secundaria presentan aumento de la incidencia de LNH, habitualmente agresivos o muy agresivos, como LDCGB y linfoma de Burkitt.
  - a. **Inmunodeficiencia primaria:** inmunodeficiencia común variable, Síndrome de Wiskott-Aldrich, tiroiditis de Hashimoto, entre otros.
  - b. **Inmunodeficiencia secundaria:** infección por VIH, inmunosupresión iatrogénica (ciclosporina, tacrólimus, OKT3, ATGAM, etc.) y trasplante de órgano sólido o alogénico de progenitores hematopoyéticos.
  - c. **Estados inflamatorios:** angioedema adquirido, celiaquía.
- **Agentes microbianos** (ver apartado anterior). Algunos se han asociado a la patogénesis, pero otros se clasifican como factores de riesgo.
  - a. **Virus de la hepatitis C (VHC):** relacionado en algunos casos de linfoma linfoplasmocítico y linfomas esplénicos de la zona marginal.
  - b. **Bacterias:** *Borrelia burgdorferi* o *afzelii* en linfomas B cutáneos, *Chlamydia psitacci*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis* en linfomas orbitarios y *Campylobacter jejunii* en el linfoma intestinal o linfoma mediterráneo.
- **Exposición a agentes químicos o tóxicos medioambientales:** herbicidas y pesticidas, derivados del benceno o radiaciones ionizantes. La exposición a quimioterapia o radioterapia también se ha asociado con una mayor incidencia de LNH. La fenitoína puede inducir una hiperplasia linfoide o “pseudolinfoma” que desaparece tras la retirada del fármaco.

### 3.2. LINFOMA DE HODGKIN

No existen factores de riesgo bien definidos para el desarrollo del LH. El nivel socioeconómico influye en el patrón de presentación en relación con la edad, lo que sugiere que pueda haber

implicación de exposición a ciertos agentes etiológicos comunes o agentes infecciosos en el desarrollo del LH, pero éstos son desconocidos. Algunos factores de riesgo propuestos:

- **Inmunodeficiencia:** la incidencia de LH está aumentada en un número de situaciones relacionadas con la inmunodeficiencia como el tratamiento inmunosupresor, trasplante de órganos sólidos o alogénico de progenitores hematopoyéticos o infección por VIH.
- **Agentes microbianos:** Virus de Epstein-Barr (VEB), entre el 20-80% de las células Reed-Sternberg contienen el genoma del VEB.
- **Historia familiar:** el riesgo de desarrollar LH es mayor entre familiares de pacientes con LH, posiblemente debido a una susceptibilidad genética y la exposición común ambiental entre los miembros de una misma familia. En general, la incidencia del riesgo de LH en parientes cercanos es 2-5 veces la tasa esperada. Existe una asociación entre algunos haplotipos HLA y el riesgo de LH, especialmente el HLA-A1.

## 4. PATOFISIOLOGÍA

### 4.1. CLASIFICACIÓN OMS-REAL

La clasificación de los linfomas ha sufrido múltiples modificaciones en las últimas décadas, unido al mejor conocimiento de la biología de las células linfoides, y al desarrollo de nuevas técnicas de estudio, inmunológicas y moleculares. Las clasificaciones iniciales estaban basadas en características citológicas y morfológicas de los órganos linfoides, posteriormente se incorporó la inmunología, y finalmente la genética para definir entidades nosológicas que compartían un perfil clínico, pronóstico y de tratamiento similar<sup>2,6</sup>. Así en 1994 el "International Lymphoma Study Group" propuso una nueva clasificación, denominada clasificación REAL (*Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms*), que ha sido la base de las posteriores clasificaciones de la OMS.

La clasificación vigente de la OMS (2008) los clasifica según linaje celular y grado de diferenciación, e incorpora toda la información disponible para definir entidades patológicas, incluidos los hallazgos clínicos. No se incluyen los grados de malignidad de los LNH (indolente o de bajo grado, intermedio o agresivos, y de alto grado o muy agresivos), ya que cada entidad puede presentar distintos factores pronósticos. La tabla 2 resume la clasificación actual de la OMS para las neoplasias linfoides.

**Tabla 2. Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides (2008)**

#### Neoplasias de precursores linfoides

- Linfoma/leucemia linfoblástica B, inespecífico
- Linfoma/leucemia linfoblástica B con anormalidades citogenéticas recurrentes
- Linfoma/leucemia linfoblástica T

#### Neoplasias de células B maduras

- Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- Leucemia prolinfocítica de células B
- Linfoma esplénico de la zona marginal
- Leucemia de células peludas (tricoleucemia)
- Leucemia/linfoma esplénico, inclasificable
- Linfoma linfoplasmocítico
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Enfermedades de cadenas pesadas
- Neoplasias de células plasmáticas

- Plasmocitoma óseo solitario
- Linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
- Linfoma de la zona marginal nodal
- Linfoma folicular
- Linfoma centrofolicular cutáneo primario
- Linfoma de células del manto
- Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), inespecífico
  - LDCGB rico en células T/histiocitos
  - LDCGB primario de sistema nervioso central
  - LDCGB cutáneo primario, tipo extremidades inferiores
  - LDCGB del anciano, VEB positivo
- Linfoma difuso de células grandes B asociado a inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoide
- Linfoma de células grandes B mediastínico (tímico) primario
- Linfoma de células grandes B intravascular
- Linfoma de células grandes B, ALK positivo
- Linfoma de células grandes B secundario a enfermedad de Castleman multicéntrica asociado a VHH-8
- Linfoma no Hodgkin de cavidades
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B clasificable, con hallazgos intermedios entre el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma de Burkitt
- Linfoma de células B clasificable, con hallazgos intermedios entre el linfoma difuso de células grandes B y el linfoma de Hodgkin clásico

### Neoplasias de células T y NK maduras

- Leucemia prolinfocítica de células T
- Leucemia de linfocitos grandes granulares de células T
- Leucemia agresiva de células NK
- Procesos linfoproliferativos de la infancia de células T, VEB positivos
- Leucemia/linfoma T del adulto
- Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal
- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- Linfoma T hepatoesplénico
- Linfoma de células T subtipo paniculitis subcutáneo

- Micosis fungoide
- Síndrome de Sézary\*
- Procesos linfoproliferativos de células T, CD30 positivo, cutáneos primarios
- Linfomas de células T gamma-delta cutáneos primarios
- Linfomas de células T CD8- positivos cutáneos primarios
- Linfomas de células T CD4-positivos cutáneos primarios
- Linfoma de células T periférico, inespecífico
- Linfoma de células T angioinmunoblástico
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK positivo
- Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo

### Linfoma de Hodgkin

- Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular
- Linfoma de Hodgkin clásico:
  - Linfoma de Hodgkin escleroso nodular (EN)
  - Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
  - Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta
  - Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos

## 5. PREVENCIÓN/SCREENING

En la actualidad no se dispone de ninguna estrategia de prevención o de screening en LNH ni en LH, pero se recomienda seguimiento de pacientes con factores de riesgo.

## 6. SIGNOS Y SÍNTOMAS

### 6.1. LINFOMA NO HODGKIN

La presentación clínica de los LNH es muy variable, la mayoría de pacientes se presentan con enfermedad avanzada, generalmente linfadenopatías, y en el 20-40% de los pacientes se observa afectación extraganglionar, ya que, aunque generalmente se originan en el tejido linfoide, fundamentalmente ganglios linfáticos, tienden a la diseminación a sitios extranodales<sup>6,8</sup>.

- **Linfadenopatías periféricas**, generalizadas y no dolorosas, a menudo en la región cervical o supraclavicular. En los LNH indolentes puede existir historia de adenopatías fluctuantes. Representan el hallazgo más frecuente en más del 60-80% de los pacientes.
- **Esplenomegalia**, que puede ser sintomática.
- **Afectación extraganglionar**. Los órganos más afectados son el tracto gastrointestinal, anillo de Waldeyer, piel y glándulas salivares. La afectación extensa de la médula ósea no es frecuente pero resulta en citopenias por infiltración. También es habitual la afectación de sistema nervioso central (SNC).
- **Síntomas:**
  - **Síntomas “B”**: la presencia de los llamados síntomas B (pérdida de peso superior al 10% del peso corporal, sudoración nocturna y fiebre no explicada con temperatura mayor a 38°C), son indicativos de enfermedad avanzada y se asocia a un pronóstico desfavorable. Puede aparecer en un 40-50% de los pacientes con LNH agresivo.
  - **Síntomas generales**: los pacientes con LNH indolentes presentan una larga historia de signos y síntomas con fluctuaciones en el tiempo. Pueden presentar síntomas generales, como astenia y anorexia, entre otros. Los síntomas dependen del órgano afectado por lo que la clínica es muy variable. La afectación de regiones ganglionares internas puede producir síntomas indirectos como síndrome de compresión de vena cava superior u otros como molestias abdominales (afectación retroperitoneal).

### 6.2. LINFOMA DE HODGKIN

EL 80% de los pacientes se presentan con linfadenopatías periféricas supra diafragmáticas. Los nodos linfáticos más frecuentemente afectados son los cervicales, supraclaviculares y axilares. La afectación mediastínica puede producir grandes masas que producen síntomas no específicos como tos seca no productiva, molestias subesternales o disminución de la tolerancia al ejercicio.

El 40% de los pacientes se presenta con síntomas B, otros síntomas generales incluyen prurito generalizado y dolor tras ingesta de alcohol<sup>7</sup>.

## 7. DIAGNÓSTICO

### 7.1. LINFOMA NO HODGKIN

El diagnóstico de los LNH se basa en la biopsia tisular del tejido afecto de forma primaria, habitualmente ganglio linfático, con objeto de determinar la morfología o histología ganglionar y realizar las técnicas diagnósticas complementarias adecuadas, que permitan el estudio inmunológico, citogenético y molecular necesario para su correcta tipificación<sup>8,9</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico, debe realizarse un exhaustivo estudio de extensión, el cual es un requisito previo fundamental antes de iniciar el tratamiento de los pacientes con LNH, que incluirá:

- a. Anamnesis:** síntomas B, antecedentes patológicos (inmunodeficiencias primarias o secundarias), fechas aparición y ritmo de crecimiento de adenopatías.
- b. Exploración física:** nodos linfáticos periféricos, hígado, bazo.
- c. Estudio de laboratorio:**
  - Hemograma y morfología de sangre periférica; velocidad de sedimentación glomerular (VSG).
  - Bioquímica completa, función hepática y renal.
  - LDH, ácido úrico, beta-2-microglobulina.
  - Proteinograma e Inmunoelectroforesis.
  - Serología: Hepatitis B, Hepatitis C, Epstein Barr y VIH.
- d. Electrocardiograma.**
- e. Estudios de imagen radiológicos y medicina nuclear:**
  - Radiografía simple de tórax, TAC, Tomografía por Emisión de Positrones (PET).
- f. Biopsia o aspirado de médula ósea:** histología, citología e inmunofenotipo/inmunohistoquímica.
- g. Otros estudios adicionales:**
  - Biopsia hepática (si sospecha de afectación hepática).

- Gammagrafía ósea (linfomas primarios óseos).

Tras la anamnesis y exploración física debe hacerse una valoración sistematizada del estadio funcional del paciente (performance status (PS) y/o Índice de Karnofsky) y calcular los Índices Pronóstico Internacionales correspondientes.

## 7.2. LINFOMA DE HODGKIN

La base del diagnóstico de los LH se basa en la biopsia tisular del nódulo linfático afecto de forma primaria. El diagnóstico se basa en el hallazgo de la célula maligna de Reed-Sternberg (RS) o sus variantes celulares, como las células mononucleadas o células de Hodgkin, en las muestras tisulares.

La célula Reed-Sternberg se caracteriza por su gran tamaño, estructura binucleada y típicamente expresa CD30 y CD15. En el caso LHPLN no presentan las células RS, pero sobreexpresan CD20 en un porcentaje significativo<sup>7</sup>.

El estudio de extensión es igual al de los LNH, incluyendo entre los estudios adicionales las pruebas funcionales respiratorias y determinación de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

### ESTADIFICACIÓN DE LINFOMAS

La estadificación es importante para determinar el pronóstico clínico, la probabilidad de respuesta al tratamiento y la duración de éste. El sistema de estadificación clinicopatológico actual corresponde a la clasificación de Ann-Arbor con la modificación de Cotswold, basado en el número de sitios tumorales (nodales y extranodales), su localización y presencia o ausencia de síntomas B, con mención a la enfermedad bulky, si procede. La tabla 3 muestra la clasificación de Ann-Arbor con la modificación de Cotswold.

**Tabla 3. Sistema de estadificación de Ann-Arbor (modificación de Cotswold)**

Estadio	Estado clínico
I	Afectación de una única región ganglionar o una única estructura linfoide (timo, bazo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma
III	Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma, que pueden ir acompañadas de afectación extralinfática localizada (III-E). Puede subdividirse en: <ul style="list-style-type: none"> <li>● III-1 Afectación esplénica o de ganglios hiliares hepáticos o esplénicos, celíacos o portales</li> <li>● III-2 Afectación de ganglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos</li> </ul>
IV	Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no con enfermedad ganglionar

X: si presencia de masa voluminosa (bulky).

E: extensión o localización extraganglionar contigua o proximal a afectación linfática conocida comprendida en el campo de irradiación adecuado para la enfermedad ganglionar (estadios I a III). Enfermedad extranodal más extensa se clasifica como estadio IV.

A: ausencia de síntomas B, asintomático.

B: presencia de síntomas B: fiebre inexplicada > 38º, sudoración nocturna o pérdida de peso (mayor del 10 % del peso corporal en los seis meses previos).

S: afectación esplénica.

Puede incluirse una designación para indicar localización extraganglionar (M: médula ósea; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel y tejido subcutáneo) y número de localizaciones anatómicas de la enfermedad (por ejemplo II2).

Existe un sistema de estadificación específico aplicable a los LNH de localización gastrointestinal (clasificación de Musshoff/Lugano).

## ÍNDICES PRONÓSTICO

Los índices pronóstico desarrollados permiten correlacionar las variables clínicas predictivas de la supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia global (SG) en los pacientes con LNH con el fin de seleccionar la estrategia terapéutica óptima para el paciente. Así por ejemplo, pacientes con riesgo alto o desfavorable requerirán tratamiento más agresivo. Se dispone del índice pronóstico internacional (IPI) de LNH avanzado y el índice pronóstico internacional para el LF (FLIPI), con sus versiones revisadas y actualizadas, el R-IPI y el FLIPI2, que permiten predecir de

forma más precisa el curso global de la enfermedad y la respuesta esperada a la terapia en la era de la inmunoterapia con rituximab. Las tablas 4 y 5 resumen las variables pronósticas para el cálculo y gradación del riesgo.

**Tabla 4. Índices pronósticos internacionales de los LNH agresivos**

**Índice pronóstico internacional (IPI) de los LNH\***

Grupo de riesgo	IPI	Respuesta completa	SG a los 5 años*
Bajo	0-1	87%	73%
Intermedio-bajo	2	67%	51%
Intermedio-alto	3	55%	43%
Alto	4-5	44%	26%

**Índice pronóstico internacional (R-IPI) revisado de los LNH\*\***

Grupo de riesgo	IPI	SLP a los 3 años	SG a los 3 años
Bajo	0-1	87%	91%
Intermedio-bajo	2	75%	81%
Intermedio-alto	3	59%	65%
Alto	4-5	50%	59%

**FACTORES DE RIESGO**

- Edad > 60 años
- Estadio Ann Arbor III-IV
- ECOG  $\geq 2$
- N° de áreas extraganglionares afectas > 2
- LDH > límite superior de normalidad

Presencia de un factor de riesgo=1 punto. Asignando una puntuación 1 a cada variable de las descritas, se definen los 4 o 3 grupos de riesgo.

\*Basadas en esquemas de tratamiento con antraciclinas (tipo CHOP); \*\* Basado en esquemas de tratamiento tipo R-CHOP; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

**Tabla 5. Índice pronóstico internacional de los LNH foliculares FLIPI y FLIPI2**

**FLIPI (Índice Pronóstico para Linfomas Foliculares)\***

Grupo de riesgo	IPI	SG a los 5 años	SG a los 10 años
Bajo	0-1	91%	71%
Intermedio	2	77%	51%
Alto	3-5	52%	35%

**FACTORES DE RIESGO**

- Edad > 60 años
- Estadio Ann Arbor III-IV
- Hemoglobina < 12 g/dL
- N° de áreas extraganglionares afectas > 4
- LDH > límite superior de normalidad

Presencia de un factor de riesgo=1 punto. Asignando una puntuación 1 a cada variable de las descritas, se definen los 3 grupos de riesgo.

**FLIPI 2 (Índice Pronóstico para Linfomas Foliculares 2)**

Grupo de riesgo	IPI	SLP a los 3 años	SG a los 3 años
Bajo	0	91%	99%
Intermedio	1-2	69%	96%
Alto	3-5	51%	84%

**FACTORES DE RIESGO**

- Edad > 60 años
- Hemoglobina < 12 g/dL
- Afectación de M.O Sí
- Beta-2-Microglobulina > límite superior de normalidad
- Diámetro mayor de área ganglionar de mayor tamaño > 6cm

Presencia de un factor de riesgo=1 punto. Asignando una puntuación 1 a cada variable de las descritas, se definen los 3 grupos de riesgo.

\*Basadas en esquemas de tratamiento sin rituximab. Estudios posteriores en pacientes con rituximab indican la utilidad de FLIPI en el pronóstico. SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

En los LH los pacientes en estadios avanzados se dividen en grupos pronóstico utilizando el Índice Pronóstico Internacional de LH avanzado o Índice de Hasenclever que incorpora los 7 factores que se resumen en la tabla 6. Define 6 grupos pronóstico con valores diferentes de SLP y SG. A mayor número de factores negativos al diagnóstico, peor es el pronóstico. Habitualmente, se divide según presencia de estos factores en 0-2 ó >3.

**Tabla 6. Índice pronóstico internacional o Índice de Hasenclever de los LH avanzados**

**IPI (Índice pronóstico internacional para LH o Índice de Hasenclever)**

IPI	Pacientes (%)	SLP a los 5 años	SG a los 5 años
0	7	84	89
1	22	77	90
2	29	67	81
3	23	60	78
4	12	51	61
≥ 5	7	42	56

**FACTORES DE RIESGO**

- Albúmina < 4 g/dL
- Hemoglobina < 10,5 g/dL
- Género masculino
- Estadio Ann Arbor IV
- Edad ≥ 45 años
- Leucocitos ≥ 15.000 cel/mm<sup>3</sup>
- Linfopenia (o leucocitos <8%) < 600 cel/mm<sup>3</sup>

Presencia de un factor de riesgo=1 punto. Asignando una puntuación 1 a cada variable de las descritas, se definen los grupos de riesgo.

\*Basadas en esquemas de tratamiento anteriores a 1992; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

## 8. TRATAMIENTO Y ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS

### 8.1. TRATAMIENTO

#### 8.1.1. LINFOMA NO HODGKIN

Los LNH comprenden un grupo complejo de neoplasias con diversas características clínicas, histopatológicas y moleculares, y los resultados terapéuticos son heterogéneos tras el tratamiento estándar. Los LNH se han clasificado según el curso de la evolución clínica clásicamente en indolentes o de bajo grado, que incluyen los LF estadios I y II, los linfomas agresivos como los LDCGB y muy agresivos como el linfoma de Burkitt.

Los LNH indolentes crónicos tienen una evolución lenta, son poco sensibles a los efectos de la quimioterapia, pocos pacientes alcanzan la curación, la supervivencia global se mide en años y se caracterizan por presentar sucesivas recaídas en el transcurso de la enfermedad y hasta el 15-30% van a transformarse en linfomas agresivos.

Los linfomas agresivos por el contrario son muy sensibles a la quimioterapia y el objetivo del tratamiento es alcanzar la curación.

Los linfomas del manto se clasifican dentro del grupo de indolentes, aunque algunos expertos los consideran agresivos y su manejo terapéutico es diferente al resto de LNH<sup>10</sup>.

Los pacientes que requieren tratamiento habitualmente reciben radioterapia, regímenes en combinación de citotóxicos e inmunoterapia, pero esta terapia se complica por toxicidad importante a corto o largo plazo, como neurotoxicidad por vincristina, mielosupresión o segundos cánceres. El antígeno CD20 se expresa en la superficie celular de más del 90% de los linfomas B, por lo que supone una buena diana terapéutica para la administración de anticuerpos anti CD20.

El tratamiento inicial depende de la extensión de la enfermedad en función del sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Cotswold, el subtipo histológico, comorbilidades y estadio funcional del paciente, para seleccionar la estrategia óptima de tratamiento. Es particularmente importante determinar el índice pronóstico, que determina el riesgo de progresión.

#### LINFOMA INDOLENTE O DE BAJO GRADO. LINFOMA FOLICULAR

En la mayoría de los casos, el objetivo de la terapia es mantener la mejor calidad de vida posible y tratar sólo cuando los pacientes desarrollan síntomas. La mediana de tiempo hasta requerir tratamiento durante el seguimiento de los pacientes es de 3 años; el 10-20% pueden presentar regresiones espontáneas<sup>9,10</sup>. No existen datos que apoyen otro tipo de aproximación terapéutica

en este tipo de linfomas, ni criterios que permitan definir qué grupo de pacientes podrían beneficiarse de una terapia precoz.

En los linfomas indolentes, alcanzar una respuesta parcial y mantenerse durante prolongados periodos de tiempo sin precisar otro tipo de tratamientos puede ser un objetivo suficiente. Así, en pacientes asintomáticos sin presencia de masas bulky, una opción correcta es la expectante, sin tratamiento inicial y espera vigilante, ya que la administración de un tratamiento más precoz no ha demostrado beneficio en la supervivencia global (SG) a largo plazo<sup>11</sup>.

Las indicaciones para iniciar el tratamiento con quimioterapia se basan en la progresión rápida del tumor, amenaza de órgano vital, presencia de citopenias, masa bulky a la presentación, progresión sostenida durante al menos 6 meses y preferencia del paciente. Una vez indicado el inicio de la terapia existen muchas opciones de tratamiento activo.

- **Enfermedad localizada (estadios Ann Arbor I/II no bulky).**

Dentro de los LF el 20-30% de los pacientes presentan enfermedad localizada. Los estadios indolentes incluyen los pacientes con los grados histológicos I o II sin masa bulky. Además del subtipo histológico, la extensión de la enfermedad, las comorbilidades y el estadio funcional del paciente se consideran para seleccionar la estrategia óptima de tratamiento. Es particularmente importante determinar el FLIPI, para establecer el riesgo de progresión.

Para los pacientes en estadio I o estadios II no bulky, el tratamiento estándar es la radioterapia (RT), que es curativa en un alto porcentaje de los pacientes<sup>2,9,10</sup>. Con ella se consiguen supervivencias globales a los 10 años del 60-80%, con supervivencias medianas de 19 años. La dosis más frecuentemente utilizada es 24-36 Gy fraccionada. La quimioterapia adyuvante no ofrece beneficio adicional a la irradiación local<sup>9</sup>.

La remisión espontánea aparece hasta en un 20% de los pacientes, por lo que la observación y seguimiento del paciente y tratar a la progresión es una alternativa razonable, especialmente si se prevé morbilidad significativa asociada a la radioterapia, o bien el paciente no desea someterse a un tratamiento con radioterapia<sup>10</sup>. Sin embargo, se ha argumentado que posponer el inicio del tratamiento activo puede resultar en mayor masa tumoral a la progresión y limitar opciones de tratamiento futuras. Las guías del NCCN y las guías ESMO, recomiendan RT inicial en LF estadio I o II no bulky, y en casos seleccionados espera vigilante sin tratamiento inicial o rituximab en monoterapia<sup>2,9</sup>.

- **Estadios avanzados (Estadios Ann Arbor I y II bulky y III/IV)**

En el 70-80% de los casos de estadios avanzados no se dispone de terapias curativas. En el desarrollo clínico de la enfermedad pueden aparecer 10-20% de regresiones espontáneas y el tratamiento también considera la opción de esperar y ver, monoterapia o inmunoquimioterapia.

En varios ensayos clínicos el tratamiento con quimioterapia inicial precoz en pacientes asintomáticos no resultó en mejoras en SLP o SG comparado con la opción de esperar a tratar<sup>11</sup>.

Los siguientes criterios fueron propuestos en 1997 por el "*Groupe pour l'Etude de Limphome Folliculaire*" (GELF) para considerar el inicio de tratamiento activo<sup>12</sup>:

- Diámetro máximo tumoral > 7 cm.
- 3 o más regiones ganglionares afectadas.
- Síntomas sistémicos (incluidos los síntomas B).
- Esplenomegalia (bazo > 16 cm en imagen de TAC).
- Presencia de ascitis o derrame pleural.
- Riesgo de síntomas por compresión.
- Células circulantes en sangre periférica (> 5.000 células malignas/mm<sup>3</sup>).
- Citopenias por infiltración medular.

En los pacientes con indicación de tratamiento la inmunoquimioterapia sistémica es el estándar, combinando rituximab (R) con quimioterapia en la inducción, esquemas R-CHOP o R-CVP seguidos de mantenimiento o consolidación con rituximab, o R-bendamustina. La tabla 7 muestra al detalle estos esquemas antineoplásicos.

Tabla 7. Esquemas farmacoterapéuticos utilizados en LNH indolente

Esquema	Eficacia	Toxicidad Grado III/IV
<b>R-CHOP (6-8 ciclos) §14</b>		
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1		Neutropenia (50%)
Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 96% (44% RC)	Anemia (9%)
Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SLP: 80 % (a 2 años)	Trombocitopenia (6%)
Vincristina* 1,4 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SG: 95% (a 2 años)	Alopecia (67%)
Prednisona 50 mg/m <sup>2</sup> VO días 1-5		
Repetir ciclo c/21 días		
<b>R-CVP (6-8 ciclos)<sup>16</sup></b>		
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 81% (41% RC)	Neutropenia (24%)
Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SLP: 34 meses	Reacciones infusionales
Vincristina* 1,4 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SG: 83% (a 4 años)	(9%)
Prednisona 50 mg/m <sup>2</sup> VO días 1-5		
Repetir ciclo c/21 días		
<b>R-BENDAMUSTINA (6 ciclos)<sup>17</sup></b>		
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 93% (40% RC)	Leucopenia (37%)
Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> IV días 1,2	SLP: 69,5 meses	Neutropenia (29%)
Repetir ciclo c/28 días	SG: 83% (a 4 años)	Anemia (3%)
		Trombocitopenia (5%)
<b>RITUXIMAB (4 dosis semanales)<sup>19</sup></b>		
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 50% (15% RC)	Reacciones infusionales
Repetir cada 7 días	SLP: 77% (a 1 año)	(2%)
Mantenimiento repetir 4 dosis semanales/6 meses (2 años)	RG: 73% (37% RC) SLP: 75%	
<b>RITUXIMAB mantenimiento (12 ciclos)<sup>20</sup></b>		
(tras R-CHOP/R-CVP)	RC: 71%	Neutropenia (4%)
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SLP: 75 % (a 3 años)	Infecciones (4%)
Repetir cada 8 semanas	SG: 95% (a 3 años)	

\*Dosis máxima: 2 mg. RG: respuesta global; RC: respuesta completa; SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global. §: Los pacientes < 60 años fueron posteriormente randomizados a TAPH o mantenimiento con interferón (si no candidatos a TAPH)

El esquema CVP presenta unos resultados en términos de supervivencia libre de progresión inferior a CHOP, pero supervivencias globales similares<sup>13</sup>. En este escenario, las antraciclinas no han demostrado que prolonguen la supervivencia global o mayores tasas de respuesta o duración de la misma, si bien, en caso de transformación a linfoma agresivo se prefiere el esquema con antraciclinas. La incorporación de rituximab al esquema CHOP presentó un 95-100% de respuestas globales (RG) y 44-87% respuestas completas (RC) y con el esquema R-CVP las RG fueron del 83% (41% RC)<sup>14,15,16</sup>.

Recientemente, el esquema R-bendamustina se ha utilizado en primera línea de linfomas indolentes en un ensayo clínico de no inferioridad frente a R-CHOP (sin mantenimiento con rituximab). Presentó tasas de respuesta similares, en torno al 90%, en ambos grupos, con RC del 40% en el grupo de R-bendamustina vs 30%, y una SLP de 69 vs 30 meses con R-CHOP, con perfil de efectos adversos diferente, especialmente menor toxicidad hematológica y alopecia<sup>17</sup>. Algunos autores lo recomiendan como primera opción por su eficacia y perfil de efectos adversos, pero no tiene indicación en ficha técnica<sup>18</sup>.

En pacientes ancianos y situaciones en las que se prevé toxicidad importante, la monoterapia con rituximab<sup>19</sup>, radioinmunoterapia y el clorambucilo-prednisona o ciclofosfamida-prednisona oral con rituximab son alternativas terapéuticas<sup>2,9</sup>. Los mejores resultados parecen obtenerse en esquemas con rituximab y ciclofosfamida, aunque puede comprometer la recolección de células precursoras hematopoyéticas y el uso de radioinmunoterapia.

La terapia de mantenimiento o consolidación con Rituximab en monoterapia durante dos años, tras alcanzar respuesta con el tratamiento de primera línea con esquemas R-CHOP o R-CVP, ha demostrado que aumenta la SLP a los 3 años (75% vs 58% respecto al grupo sin mantenimiento)<sup>19,20</sup>.

La consolidación con radioinmunoterapia (RIT) utiliza radioinmunoconjugados que resultan de la unión de un radioinmunoisótopo ( $Y^{90}$ ) a un anticuerpo monoclonal anti CD20 (ibritumomab tiuxetan). En LF en recaída o refractariedad como terapia de consolidación ha mostrado que alcanza RG del 80% (30% RC). El tiempo hasta fallo de tratamiento fue de 15 meses, superior a los 10 meses con mantenimiento con rituximab (4 dosis semanales), con mielosupresión como principal efecto adverso<sup>21</sup>. Para su utilización es necesario que la infiltración medular sea inferior al 25%, que la cifra de neutrófilos sea superior a  $1,5 \times 10^9/L$  y la de plaquetas a  $100 \times 10^9/L$ . Sin embargo, su beneficio es inferior al mantenimiento con rituximab durante 2 años y la preocupación sobre la toxicidad

radiológica tardía, mielodisplasia tardía y LMA, y la necesidad de coordinación con los servicios de medicina nuclear, han limitado su utilización<sup>18</sup>.

- **Recaída o refractariedad**

La historia natural de los linfomas indolentes se caracteriza por un curso clínico con múltiples recaídas y remisiones tras el tratamiento, siendo éstas cada vez menos duraderas. Antes de iniciar el tratamiento de las recaídas es necesario descartar mediante biopsia una transformación secundaria a una entidad histológica más agresiva, habitualmente LDCGB, que ocurre hasta en el 10% de los LF a los 5 años y del 40% a los 10 años. La transformación histológica es el factor de peor pronóstico en la evolución de los linfomas indolentes y requiere pautas de tratamiento similares a las de los linfomas agresivos. Existen una serie de factores a tener en cuenta en el momento de planear el tratamiento de rescate en los linfomas indolentes: objetivo de la terapia (paliativa, curativa), estado general, tipos de terapias previas, grados de respuesta y duración de las mismas.

Las opciones de tratamiento tras la recaída son básicamente las mismas que en primera línea, y el seguimiento y la observación constituyen una aproximación aceptable si los pacientes están asintomáticos con baja carga tumoral. Las indicaciones para iniciar tratamiento activo son similares a las referidas en el momento del diagnóstico.

La selección del tratamiento de rescate depende de la eficacia del régimen previo y del objetivo del tratamiento. Así, en recaídas tempranas (<12-24 meses), se prefieren esquemas sin resistencia cruzada, por ejemplo bendamustina tras CHOP. Rituximab se incorpora al esquema de segunda línea si la recaída es superior a los 6 meses, aunque la evidencia disponible es limitada<sup>22</sup>. También puede ser una opción en monoterapia en casos con baja carga tumoral y como tratamiento paliativo.

## **LINFOMAS AGRESIVOS. LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B**

El LDCGB es el subtipo histológico más frecuente de LNH (30% de los pacientes). El objetivo del tratamiento es la inducción de remisión completa y curación, Al contrario que los linfomas indolentes, los LDCGB son muy quimiosensibles y es posible la curación definitiva en el 60% de los pacientes, aunque las complicaciones que suponen emergencias oncológicas y la toxicidad hematológica asociadas al tratamiento son elevadas<sup>23</sup>.

En el caso de los LDCGB, se han identificado dos subgrupos mediante expresión genética (microarrays de DNA), con diferente pronóstico y respuesta al tratamiento: el subgrupo Activated B-like (ABC LDCGB), con supervivencia global del 16% a los 5 años; y el germinal center B-like

(GCB LDCGB) con SG del 76% a los 5 años. Este marcador pronóstico es independiente de los índices pronóstico clásicos. Desde el punto de vista del abordaje terapéutico, se clasifican en enfermedad localizada (estadios I o II) o avanzados (III y IV o estadios con masa bulky >10 cm).

- **Enfermedad localizada (estadios Ann Arbor I o II, masa bulky < 10 cm)**

Representan el 30 al 40% de los pacientes con LDCGB. El tratamiento se basa en la administración de inmunoterapia sistémica, con esquemas tipo R-CHOP, asociado a radioterapia (RT) de campos afectos. La administración de 3 ciclos de R-CHOP seguida de RT (habitualmente entre 30 y 36 Gy) consigue supervivencias globales a los 5 y 10 años, del 95% y del 75% respectivamente, por lo que actualmente se considera la terapia estándar. La administración de radioterapia sin quimioterapia no se recomienda al presentar un 70% de recaídas y peores resultados en términos de supervivencia<sup>23,24</sup>.

Una alternativa a la radioterapia consiste en la administración de 6-8 ciclos de R-CHOP, con resultados similares en supervivencia global a los 5 años (72% vs 82%), pero con diferente perfil de efectos adversos, con mayor toxicidad hematológica (35% vs 20% la rama de RT) y cardíaca (reducción de función ventricular izquierda). Los efectos adversos a corto y largo plazo de la RT dependen de la localización y campos irradiados, por lo que en algunas situaciones puede seleccionarse esta opción si se prevé toxicidad a largo plazo con la irradiación, por ejemplo en pacientes ancianos con afectación de oronasofaringe o afectación pélvica o afectación mediastínica en mujeres jóvenes<sup>23</sup>.

- **Estadios avanzados (Estadios Ann Arbor II con masa bulky >10 cm y III/IV)**

Representan el 60-70% de los pacientes con LDCGB. Los pacientes con enfermedad "bulky" (>10 cm) estadio II o pacientes con estadios III y IV presentan un pronóstico menos favorable que los que no presentan enfermedad bulky o síntomas B. El estándar de tratamiento es quimioterapia sistémica basada en antraciclinas con rituximab, R-CHOP administrados durante 6-8 ciclos, con tasas de respuesta global del 76% y supervivencia libre de eventos (SLE) en torno al 60% y SG del 70% a los 5 años<sup>25</sup>. En este escenario mantener la intensidad de dosis de doxorubicina es importante para los resultados en salud, ya que dosis administradas < 75% se han asociado con menor supervivencia<sup>26</sup>. Sin embargo, estos estudios se realizaron cuando las opciones basadas en inmunoterapia no estaban disponibles. El mantenimiento con rituximab no ha demostrado beneficio en este ámbito.

Antes de incorporar rituximab a los regímenes de poliquimioterapia, los pacientes, especialmente los grupos de alto riesgo, presentaban baja supervivencia, por lo que se

buscaron alternativas para mejorar los resultados. Así, para aumentar la tasa de respuesta, se propusieron regímenes que permitieran incorporar nuevos fármacos o intensificación de dosis, bien con incrementos escalados de las dosis base (dosis estándar) de los antineoplásicos o bien con administración de la dosis base de los antineoplásicos con mayor frecuencia, es decir reduciendo el intervalo interciclos (densidad de dosis). Sin embargo los ensayos clínicos (EC fase III), demostraron tasas de respuesta y SG sin diferencias respecto a CHOP, pero con mayor toxicidad significativa (esquemas: M-BACODD, MACOP-B, proMACE-CytaBOM)<sup>26</sup>. La última estrategia, ya en la era de la inmunoterapia, para aumentar la densidad de dosis (R-CHOP cada 14 días, que requiere el soporte con factores), no ha demostrado superioridad frente a la periodicidad habitual (cada 3 semanas)<sup>27</sup>.

La incorporación de inmunoterapia con rituximab al esquema CHOP ha sido la única estrategia que ha conseguido superar de forma significativa los resultados en SLP o SG alcanzados con CHOP, en los últimos años. Además, la asociación de inmunoterapia a la quimioterapia citotóxica se ha traducido en una prolongación de la supervivencia en distintos ensayos, con distintos grupos de pacientes y asociado a distintos esquemas de quimioterapia en el tratamiento de inducción a la remisión.

- **Recaída o refractariedad**

A lo largo de la evolución de la enfermedad hasta un 40-60% de los pacientes con LDCGB, en función del grupo de riesgo, recaerán de la enfermedad y requerirán terapia de segunda línea por aparición de recaídas, o bien por resistencias o refractariedad a la terapia de primera línea. Tras la recaída, al menos el 60% de los pacientes son sensibles al tratamiento convencional, aunque menos del 10% experimentan supervivencia libre de enfermedad prolongada con los regímenes de segunda línea. La probabilidad de recidiva es mayor durante los primeros 5 años. Los pacientes con enfermedad refractaria tienen un pronóstico mucho más desfavorable<sup>28</sup>.

Los factores de pronóstico desfavorable más importantes son la enfermedad resistente o refractaria y la recaída precoz (antes de 12 meses de la respuesta completa), el IPI en el momento de la recaída, la presencia de masas bulky y la ausencia de quimiosensibilidad al tratamiento de rescate.

El plan terapéutico consiste en tratar con quimioterapia sistémica con o sin rituximab, y en función de la respuesta proceder con el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), en los pacientes que responden a la quimioterapia. La mitad de

los pacientes que responden a la quimioterapia y se trasplantan mantienen la respuesta a los dos años.

En los pacientes no candidatos a trasplante o que no responden a los esquemas de segunda línea, o que recaen tras trasplante, el objetivo del tratamiento es paliativo. En los casos de refractariedad la quimioterapia provee control de la enfermedad transitorio, con recaídas a corto plazo, aunque se alcance una segunda remisión completa.

## **a. Pacientes candidatos a trasplante**

Existe una gran variedad de esquemas de quimioterapia de rescate que utilizan fármacos distintos a los usados en la primera línea y a dosis altas, para reducir al mínimo la resistencia cruzada. Entre los esquemas más utilizados se encuentran los basados en derivados de platino<sup>29,30</sup>: ESHAP, DHAP o ICE. Ningún régimen ha demostrado superioridad frente a otro en este ámbito, por lo que la selección depende del perfil de efectos adversos, factores individuales del paciente y experiencia clínica. El esquema seleccionado debe permitir la recolección de progenitores hematopoyéticos.

Todos ellos se recomiendan en segunda línea, aunque hay que considerar la gran variabilidad en la práctica entre los distintos centros sanitarios. Existe controversia en relación a la utilización de rituximab en recaídas o refractariedad, ya que los estudios que demuestran su beneficio en recaídas incluyeron pocos pacientes que recibieron rituximab como parte del esquema inicial. Por tanto, en este contexto, la utilización de rituximab puede suponer tanto su inclusión de forma rutinaria, como su reserva para aquellos pacientes con recaída tardía (> 12 meses) tras remisión completa o que no han recibido rituximab en primera línea, poco probable en el momento actual<sup>2,28</sup>.

En los estudios en recaída, el beneficio con rituximab ha sido superior en los pacientes que no recibieron rituximab en la terapia inicial. Por otro lado, la mejoría en el tratamiento de primera línea tras la inclusión del rituximab da lugar a una mayor resistencia a las terapias de segunda línea en los pacientes en recaída o resistentes, y puede condicionar la evolución de este grupo de pacientes.

En pacientes que no recibieron rituximab en primera línea, se recomienda su incorporación en la quimioterapia de segunda línea. Algunos autores recomiendan la adición de rituximab también en los pacientes previamente tratados, justificado por la baja tasa de efectos adversos y porque una respuesta mayor pueda permitir el acceso

al TAPH potencialmente curativo<sup>28</sup>. La evidencia es mayor en los pacientes que recaen 6-12 meses tras el diagnóstico inicial.

El TAPH está recomendado en pacientes con enfermedad quimiosensible a la segunda línea de tratamiento, con una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en torno al 40-50% y 30-40%, respectivamente. La comparación de la consolidación con trasplante autólogo o quimioterapia tras 2 ciclos de DHAP (EC PARMA) en pacientes con LNH agresivo sensible a la quimioterapia en el seguimiento a los 5 años demostró que el TAPH resultó en tasas de supervivencia libre de evento superiores 46% vs 12% y SG de 53% vs 32%<sup>31</sup>.

Habitualmente se administran 2 o 3 ciclos de quimioterapia, evaluándose la respuesta a las 3 semanas de completar el último ciclo. Esta evaluación temprana permite que los pacientes que responden procedan con el trasplante de forma oportuna. En los pacientes con enfermedad sensible a la quimioterapia que no movilizan o que tienen afectación de médula ósea tras quimioterapia de segunda línea, puede considerarse el trasplante alogénico.

La *American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) en su posicionamiento en relación al trasplante en LDCGB recomienda el trasplante autólogo como terapia de rescate en los pacientes sensibles a la quimioterapia tras recaída a LDCGB, la edad no se considera una contraindicación al trasplante autólogo, aunque los resultados son inferiores en los pacientes de mayor edad respecto a los pacientes más jóvenes. También indica que no se dispone de información suficiente para recomendar el mantenimiento con rituximab tras trasplante, número de ciclos de inducción previos al TAPH, o utilización de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida en los trasplantes alogénicos.

Los esquemas de acondicionamiento más habituales son los esquemas BCV o BEAM. La asociación de inmunoterapia o radioinmunoterapia en la quimioterapia de acondicionamiento al TAPH parece tener un efecto beneficioso, que todavía debe confirmarse en ensayos clínicos.

En los pacientes con enfermedad quimioresistente a la terapia de segunda línea el TAPH no tiene ningún efecto beneficioso frente a la toxicidad asociada, son de muy mal pronóstico y no debe plantearse quimioterapia intensiva.

## b. Pacientes no candidatos a trasplante

Los pacientes no candidatos a trasplante son especialmente difíciles de tratar y con una supervivencia reducida por lo que se recomienda si es posible incluirlos en ensayos clínicos. Los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva reciben quimioterapia de rescate con 4-6 ciclos de los mismos esquemas (ESHAP, DHAP, ICE).

Los pacientes que no pueden tolerar los anteriores regímenes pueden ser candidatos a esquemas para pacientes ancianos o utilizar quimioterapia con antraciclinas, citarabina o agentes alquilantes para paliar los síntomas. Algunos esquemas que han demostrado actividad son<sup>32,33</sup>: GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino), Gemox (gemcitabina, oxaliplatino), lenalidomida o bendamustina con o sin rituximab, o monoterapia con rituximab. La tabla 8 presenta los esquemas más utilizados en recaída.

**Tabla 8. Esquemas farmacoterapéuticos utilizados para LNH agresivo en recaída o refractariedad**

Esquema	Eficacia	Toxicidad Grado III/IV
<b>R-ESHAP* (3-6 ciclos)<sup>29</sup></b>		
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 73% (45% RC)	Neutropenia febril (35%)
Etoposido 40 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-4	SLP: 38% (a 5 años)	Anemia (47%)
Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-4	SG: 50 (a 5 años)	Trombocitopenia (30%)
Citarabina 2g/m <sup>2</sup> IV días 5		Toxicidad metabólica (5%)**
Metilprednisolona 500mg IV días 1-4		
Repetir ciclo c/21-28 días		
<b>R-DHAP* (3-6 ciclos)<sup>30</sup></b>		
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG:63% (40% RC)	Neutropenia (53%)
Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> c/12h IV días 2	SLP: 42% (a 3 años)	Trombocitopenia (39%)
Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> PIV día 1	SG: 51% (a 3 años)	
Dexametasona 40mg días 1-4		
Repetir ciclo c/21 días		
<b>R-ICE* (3-6 ciclos)<sup>30</sup></b>		
Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 63% (36% RC)	Neutropenia (75%)
Ifosfamida 5g/m <sup>2</sup> PIV días 2	SLP: 31% (a 3 años)	Anemia (18%)
Carboplatino AUC 5 IV días 2	SG: 47% (a 3 años)	Trombocitopenia (49%)
Etoposido 100mg/m <sup>2</sup> IV días 1-3		

Repetir ciclo c/21 días

### R-GDP\* (3-6 ciclos)<sup>32</sup>

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 72% (56% RC)	Neutropenia (34%)
Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> IV días 1,8	SLP: 48% (a 2 años)	Anemia (28%)
Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-3	SG: 70% (a 2 años)	Trombocitopenia (40%)
Dexametasona 40 mg IV días 1-4		
Repetir ciclo c/21 días		

### R-GEMOX (4-8 ciclos)<sup>33</sup>

Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	RG: 83% (50% RC) tras 4 ciclos	Neutropenia (44%)
Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> IV días 2	RG: 74% (72% RC) tras 8 ciclos	Neutropenia febril (4%)
Oxaliplatino 100mg/m <sup>2</sup> IV días 2	SLP: 43% (a 2 años)	Trombocitopenia (23%)
Repetir ciclo c/14 días	SG: 66% (a 2 años)	

\*Mediana ciclos administrados: 3, seguido de trasplante. \*\* grado II-IV; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global.

## OTROS LINFOMAS NO HODGKIN

- **Linfoma de Burkitt**

El linfoma de Burkitt presenta una incidencia menor al 2%. Se caracteriza por presentar grandes masas tumorales y de crecimiento rápido. El tumor puede duplicar su tamaño en 24 horas por la elevada tasa de proliferación. Frecuentemente presentan síndrome de lisis tumoral espontáneo, con niveles muy elevados de LDH y ácido úrico.

En relación al tratamiento, los resultados en los pacientes de la quimioterapia con R-CHOP son desalentadores con supervivencias medias entre 2,5 a 18 meses. El programa español de terapéutica en hematología (PETHEMA), ha propuesto un protocolo asistencial para el tratamiento del linfoma de Burkitt en pacientes adultos, que es el habitualmente utilizado en estos pacientes en nuestro ámbito. El protocolo está disponible en:

<http://www.sehh.es/es/servicios-para-los-socios/pethema/protocolos/burkimab.html>

Además del tratamiento de quimioterapia se requiere tratamiento de soporte para la adecuada profilaxis del síndrome de lisis tumoral.

- **Linfoma del manto**

El linfoma del manto presenta una incidencia del 6% y generalmente debuta en estadios avanzados. Se han empleado múltiples fármacos en combinación, administrados típicamente en esquemas alternantes, por ejemplo los esquemas que alternan R-Hyper-CVAD con R-metrotexato a altas dosis y citarabina. Las tasas de respuesta completa son elevadas, entre el 80 y el 90%. Es obligatoria la administración de profilaxis del SNC por la alta tasa de infiltración asociada y se recomienda realizar profilaxis del síndrome de lisis tumoral en el primer ciclo de tratamiento. Este tratamiento está asociado también a elevada morbilidad lo que limita su utilización en pacientes ancianos.

## 8.1.2. LINFOMA DE HODGKIN

### LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

El objetivo terapéutico en el tratamiento del LH es la curación de la enfermedad, que se alcanza en el 80-90% de los pacientes con las estrategias terapéuticas actuales. Así, es importante mantener la intensidad de dosis ya que puede afectar a la SG en esta enfermedad potencialmente curable y evitar los efectos adversos tardíos de la quimioterapia y radioterapia. Sin tratamiento la supervivencia a 5 años es inferior al 5%.

Actualmente, el estándar de tratamiento en los estadios localizados es la combinación de quimioterapia (esquema ABVD) con radioterapia en campos afectos. En los estadios avanzados la quimioterapia es la base del tratamiento, con los esquemas ABVD o BEACOPP.

El tratamiento inicial y el pronóstico dependen de la clasificación de Ann Arbor con la modificación de Cotswold y factores de riesgo del paciente.

- **Enfermedad localizada (estadios Ann Arbor I/II)**

El manejo terapéutico del LH estadios iniciales difiere en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo, según características clínicas y analíticas definidas por grupos cooperativos<sup>3,5</sup>. Los más utilizados son los propuestos por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y por el German Hodgkin Study Group (GHSG), que definen el grupo favorable como:

- **EORTC:** edad < 50 años, sin masas mediastínicas voluminosas, VSG < 50 mm/h y ausencia de síntomas B (o bien VSG < 30 mm/h con presencia de síntomas B), y enfermedad limitada a 3 o menos regiones implicadas.

- **GHSB:** número áreas nodales menor o igual 2, no extensión extranodal, no masas mediastínicas superiores a un tercio del diámetro torácico máximo, VSG < 50 mm/h (o VSG < 30 mm/h si síntomas B presentes).

## a. Pronóstico favorable

En este grupo de pacientes con alta tasa de curación es especialmente importante administrar la suficiente intensidad de dosis de quimioterapia y radioterapia para erradicar el tumor y reducir la morbilidad a largo plazo, especialmente a nivel cardiovascular y segundos cánceres<sup>5</sup>.

Actualmente, el estándar de tratamiento es combinación de quimioterapia con radioterapia localizada en campo afecto: 2-4 ciclos de esquema ABVD seguidos por radioterapia 20 Gy<sup>3,34,35</sup>. El estudio realizado por el GHSB en pacientes con criterios favorables definidos por este grupo comparó 2 vs 4 ciclos de ABVD con diferentes dosis de radioterapia (20 vs 30 Gy). No se identificaron diferencias en SG o SLP en la rama que recibió 2 ciclos y dosis bajas de RT respecto al resto de ramas de estudio. Esta pauta consigue SG del 97% y SLP del 91% a 5 años, que se mantienen a los 8 años (SG del 95%), pero con la menor toxicidad asociada. Así pues, en aquellos pacientes que cumplen los criterios favorables definidos por GHSB se recomiendan 2 ciclos de ABVD y radioterapia<sup>36</sup>.

En pacientes muy seleccionados con estadio IA con un único nodo linfático afecto la radioterapia exclusiva consigue el 100% de respuestas completas y ausencia de recaídas. Sin embargo, en pacientes jóvenes, mujeres o fumadores hay que valorar la indicación de la RT. La quimioterapia con 4-6 ciclos de ABVD podría considerarse como la única modalidad de tratamiento, para evitar complicaciones futuras potenciales asociadas a las zonas irradiadas, como segundas neoplasias (mama y pulmón)<sup>34</sup>.

## b. Pronóstico no favorable

En pacientes con enfermedad localizada pero con algún criterio de riesgo el estándar de tratamiento es quimioterapia seguida de RT<sup>37</sup>. Las guías ESMO recomiendan 4 ciclos del esquema ABVD seguidos de radioterapia en campo afecto a 30 Gy o en pacientes con edad inferior a 60 años 2 ciclos de BEACOPP escalado seguidos de 2 ciclos de ABVD con radioterapia 30 Gy<sup>35</sup>.

Las guías del NCCN estratifican en función de la presencia o no de masas bulky. En pacientes con factores de riesgo desfavorables y enfermedad bulky pero sin síntomas B se recomienda 4-6 ciclos de ABVD seguidos de RT. Se administran 4 ciclos y se evalúa respuesta mediante PET con la escala de Deauville (1-5). Si Deauville > 3 se administran dos ciclos más de ABVD (6 en total) y si es < 3 puede valorarse RT exclusiva o 2 ciclos adicionales de AVBD. Los pacientes del grupo desfavorable con enfermedad bulky y síntomas B se tratan como los pacientes en estadios III/IV<sup>3</sup>.

En los pacientes sin masa bulky se administran 2 ciclos de ABVD y se evalúan, si Deauville > 3 reciben 4 ciclos adicionales de ABVD (total 6 ciclos), si es inferior a 2 reciben entre 2 o 4 ciclos adicionales, seguidos de RT.

La estrategia de aumentar la intensidad de dosis del BEACOPP estándar, de forma escalada en el estudio inicial (BEACOPP escalado), con soporte de factores estimulantes de colonias, resulta en mayores RC del 96% vs 80% y SG del 92% vs 81, frente al BEACOPP a dosis convencionales<sup>38</sup>.

Un metanálisis realizado por la Colaboración Cochrane comparando ABVD vs BEACOPP escalado en pacientes con estadios localizados con pronóstico no favorable o estadios avanzados indica SLP superiores para BEACOPP, pero sin diferencias en SG entre ambos esquemas. El BEACOPP presenta mayor toxicidad aguda de supresión de médula ósea, especialmente en pacientes mayores de 60 años y síndromes mielodisplásicos o leucemia aguda mieloide<sup>39</sup>.

Al igual que en los pacientes con pronóstico favorable, los pacientes jóvenes, mujeres o fumadores, sin afectación extensa de mediastino, podrían recibir quimioterapia exclusiva con 6 ciclos de ABVD<sup>37</sup>.

- **Enfermedad avanzada**

El estándar de tratamiento es el esquema ABVD por 6 ciclos (máximo 8) o 6 ciclos de BEACOPP escalado en pacientes con Índice de Hasenclever (IPS)  $\geq 4$  y edad inferior a 60 años. En caso de enfermedad localizada residual tras quimioterapia puede administrarse radioterapia (30-36 Gy) sobre masas bulky.

Con ABVD el 82% de los pacientes con estadios avanzados consiguen respuesta completa. La SG con ABVD es el 73% a los 5 años y del 62% a los 10 años respectivamente<sup>40</sup>. La principal toxicidad a largo plazo con ABVD es la toxicidad cardiopulmonar. El BEACOPP escalado presenta RC del 96% con SG a los 5 años del 91%. Un metaanálisis ha demostrado un 10% de superioridad en SG a 5 años de

BEACOPP escalado vs ABVD<sup>41</sup>, pero con mayor toxicidad hematológica. Seis ciclos de BEACOPP escalado pueden ser más efectivos y son menos tóxicos que 8 ciclos<sup>3</sup>. No se dispone de estudios con quimioterapia de rescate y TAPH en pacientes que recaen tras BEACOPP.

La tabla 9 resume los resultados en salud, eficacia y efectos adversos de los esquemas utilizados en LH estadios avanzados.

Tabla 9. Esquemas farmacoterapéuticos utilizados en LH avanzada		
Esquema	Eficacia	Toxicidad Grado III/IV
<b>ABVD (6-8 ciclos)<sup>39</sup></b>		
Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> IV días 1, 15	RG: 95% (82% RC)	Neutropenia (21%)
Bleomicina 10 mg/m <sup>2</sup> IV días 1, 15	SLF: 60%(a 5 años)	Anemia (5%)
Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> IV días 1, 15	SG: 73% (a 5 años)	Trombocitopenia (5%)
Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> IV días 1, 15		Alopecia (24%)
Repetir ciclo c/28 días		Pulmonar: 7%
<b>BEACOPP estándar (8 ciclos)<sup>38</sup></b>		
Bleomicina 10 mg/m <sup>2</sup> IV días 8		
Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-3	RC: 88%	Leucopenia (73%)
Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SLF: 76% (a 5 años)	Anemia (17%)
Ciclofosfamida 650 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SLF 70% (a 10 años)	Trombocitopenia (9%)
Vincristina* 1,4 mg/m <sup>2</sup> IV días 8	SG: 88% (a 5 años)	Mucositis (2%)
Procarbazina 100 mg/m <sup>2</sup> VO días 1-7	SG: 80% (a 10 años)	Alopecia (75%)
Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> VO días 1-14		
Repetir ciclo c/21 días		
<b>BEACOPP escalado (8 ciclos)<sup>38</sup></b>		
Bleomicina 10 mg/ m <sup>2</sup> IV días 8		Leucopenia (98%)
Etopósido 200 mg/m <sup>2</sup> IV días 1-3	RC: 96%	Anemia (66%)
Doxorubicina 35 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SLF: 87% (a 5 años)	Trombocitopenia (70%)
Ciclofosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> IV días 1	SLF: 82% (a 10 años)	Mucositis (8%)
Vincristina* 1,4 mg/m <sup>2</sup> IV días 8	SG: 91% (a 5 años)	Alopecia (79%)
Procarbazina 100 mg/m <sup>2</sup> VO días 1-7	SG: 86% (a 10 años)	T neurológica (4%)
Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> VO días 1-14		
Repetir ciclo c/21 días		
<b>Brentuximab vedotina (máximo 16</b>	RG: 75%	

<b>ciclos)<sup>42</sup></b>	RC: 34%	Neutropenia (20%)
1,8 mg/kg IV días 1	Mediana SG: 22,4 meses	Neuropatía periférica
Repertir ciclo c/21 días	SG: 50%	(8%)

\*Dosis máxima: 2 mg; RG: respuesta global; RC: respuesta completa; SLF: supervivencia libre de fracaso de tratamiento; SG: supervivencia global.

La evaluación temprana mediante PET puede predecir el fracaso de tratamiento en pacientes con LH avanzado para la toma de decisiones, pero se trata de una estrategia cuya investigación está en curso<sup>35</sup>. Las guías NCCN también recomiendan el esquema Stanford V en pacientes seleccionados de bajo riesgo (IPS < 3), con resultados similares en SG y supervivencia libre de fracaso al tratamiento (SLF) a ABVD, sin embargo requiere gestionar la mecloretamina como medicación extranjera por lo que se ha abandonado su utilización. Las guías ESMO no lo recomiendan.

- **Recaída o refractariedad**

Aproximadamente, el 10% de los pacientes con enfermedad localizada son refractarios al tratamiento. Las tasas de recaída oscilan entre 10-20% en estadios localizado y el 30-40% de pacientes con enfermedad avanzada. La terapia de rescate con una segunda o tercera línea de tratamiento consigue respuestas globales en aproximadamente el 50% de los pacientes.

El manejo terapéutico depende del tratamiento previo recibido y duración de la respuesta<sup>42</sup>:

- Si la recaída es tras radioterapia exclusiva, se administra quimioterapia ABVD.
- Si la recaída es tras quimioterapia y si la duración de la respuesta completa inicial es > 12 meses, podría administrarse de nuevo el mismo régimen de quimioterapia.
- Si la recaída sucede antes de 12 meses (representan entre el 40-50% de las recaídas), se recomienda quimioterapia sin resistencia cruzada con la previa, seguida de quimioterapia a altas dosis y TAPH.

Se utilizan esquemas con antineoplásicos diferentes a los utilizados en primera línea para evitar las resistencias y minimizar la toxicidad. Los más utilizados son los esquemas de quimioterapia basados en platinos como el DHAP, ESHAP, ICE para pacientes previamente tratados con ABVD o BEACOPP. Otras opciones incluyen los esquemas basados en gemcitabina como GDP. El objetivo es conseguir respuesta y recolección de progenitores en pacientes candidatos a TAPH.

Ningún estudio ha comparado de forma directa la eficacia de los regímenes de rescate en LH en refractariedad o recaída, aunque se presupone eficacia similar con diferente perfil de toxicidad. En general las guías recomiendan considerar el riesgo de toxicidad no hematológica acumulada y la posibilidad de recolección de progenitores con el esquema seleccionado.

Pacientes seleccionados con mal pronóstico tras primera recaída, en segunda recaída tras terapia convencional, y pacientes que no responden a la primera línea o con recaída en menos de 3 meses son candidatos para quimioterapia citorreductora y quimioterapia de altas dosis seguida de TAPH. Los pacientes refractarios son los que presentan peores respuestas.

Se recomienda administrar 2-3 ciclos de quimioterapia y evaluar respuesta (quimiosensibilidad del tumor). El 60-70% de pacientes reciben TAPH y entre el 40-60% consiguen una segunda remisión. El TAPH alcanza RG del 74% y la SLP a 3 años es del 53%. En los pacientes que no responden tras 2-3 ciclos se recomienda cambiar a otra quimioterapia sin resistencia cruzada. Sin TAPH y con quimioterapia estándar, la RG es del 60% y la SLP del 10% a 3 años.

El brentuximab es un anticuerpo monoclonal conjugado formado por un anti CD30 unido al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE). En el EC fase II pivotal en pacientes con recaída o refractariedad tras TAPH se consiguieron tasas de respuesta global del 75% en pacientes, el 34% de remisión completa, con SLP de 20 meses para los pacientes que alcanzaron RC vs 6 meses para el total de pacientes del estudio<sup>43</sup>.

El informe de posicionamiento terapéutico de brentuximab por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios lo recomienda como agente único en pacientes con LH refractario o en recaída tras al menos 2 líneas de quimioterapia previa, cuando el TAPH u otras líneas de quimioterapia (gemcitabina en combinación o bendamustina en monoterapia), no sean una opción terapéutica. En pacientes refractarios o en recaída tras TAPH, brentuximab, gemcitabina en combinación y bendamustina se consideran alternativas válidas de tratamiento, si bien brentuximab parece alcanzar mayor tasa de RG que bendamustina y de RC que gemcitabina en combinación, mientras que bendamustina parece tener una mejor tolerabilidad<sup>44</sup>.

Las guías ESMO lo consideran una opción tras fracaso a TAPH, entre otros tratamientos paliativos disponibles en este contexto como gemcitabina, bendamustina o radioterapia<sup>35</sup>.

## LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR (LHPLN)

En estadios localizados IA sin factores de riesgo la radioterapia es el tratamiento estándar. La elevada expresión de CD20 en este subtipo de LH es la base para la incorporación del rituximab a los esquemas de quimioterapia, sin embargo no se dispone de estudios prospectivos que lo avalen<sup>35</sup>. En el resto de estadios el manejo terapéutico de los pacientes es similar a los LH clásicos R-ABVD o con esquemas tipo R-CHOP.

En los casos de recaída o refractariedad debe repetirse la biopsia al paciente, previo a la terapia de rescate para descartar la transformación a formas de LH agresivos.

### 8.2. ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS

Las guías de tratamiento elaboradas por diversas sociedades científicas seleccionan o recomiendan esquemas farmacoterapéuticos en base a los criterios básicos de eficacia y seguridad, especialmente el primero, pero sin considerar otros aspectos secundarios necesarios para el posicionamiento terapéutico, como la adecuación o conveniencia del esquema, y el coste que supone incorporarlos a la práctica asistencial. Sin embargo, en el complejo escenario económico actual, el elevado coste de las nuevas terapias dirigidas contra dianas moleculares en oncohematología hace necesario considerar prioritaria la incorporación de los aspectos económicos al proceso de evaluación y selección de medicamentos.

En este sentido, algunos de los fármacos recientemente comercializados más utilizados en los Linfomas, sí han sido sometidos a evaluación económica por parte de los organismos evaluadores, tanto a nivel nacional o autonómico como a nivel hospitalario<sup>44-46,51,54</sup>. La mayoría de informes elaborados por organismos o grupos evaluadores concluyen que la estrategia de incorporar rituximab a los esquemas de quimioterapia clásica o convencional (R-CHOP o R-CVP), es una alternativa coste-efectiva para el umbral definido de coste efectividad, tanto en LF como en linfoma agresivo en todas las situaciones clínicas evaluadas, primera línea, en recaída o refractariedad<sup>45-48</sup>. En España no hay un límite o umbral oficial, pero se acepta habitualmente 30.000 euros/ años de vida ganado ajustado a calidad (AVAC), y entre 30.000-45.000 podría ser un ámbito razonable, en determinadas situaciones.

La terapia de mantenimiento con rituximab en primera línea en LF en aquellos pacientes que han respondido a esquemas de inducción con inmunoterapia, también resulta una alternativa coste-efectiva y aunque su coste eficacia incremental (CEI) es superior al límite establecido (30.000 £), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) también lo recomienda para pacientes de alto riesgo<sup>49</sup>.

Un estudio reciente en LDCGB que compara la efectividad de R-CHOP vs CHOP en población real cuestiona que incorporar rituximab resulte coste-efectivo para todos los subgrupos de edad analizados, así el valor calculado de CEI es inferior a 30.000\$ para los pacientes jóvenes frente a los 80.000\$ de los pacientes ancianos, concluyendo que resulta coste-efectivo solamente en población con edad inferior a 60 años<sup>50</sup>.

El esquema R-bendamustina también se considera una opción coste-efectiva en base a su CEI de 1.502,1 € por cada año ganado libre de progresión vs R-CHOP<sup>51</sup>. Sin embargo, la estrategia de incorporar el mantenimiento con rituximab, que no se utilizó en el brazo comparador (R-CHOP) del EC publicado, pero es el estándar de tratamiento recomendado, modificaría este CEI.

La evaluación económica debe considerar todos los costes relevantes, siendo el coste directo en medicamentos solamente una parte de los costes globales del manejo de una enfermedad, especialmente en el caso de enfermedades crónicas, al que debe añadirse el coste asociado a los tratamientos de soporte (profilaxis primaria de neutropenia febril) o premedicación necesaria para la prevención y tratamiento de los efectos adversos, plan de tratamiento previsto (número ciclos o duración prevista, periodicidad, administración en el hospital o de forma ambulatoria, requerimientos de preparación), e idealmente los costes indirectos e intangibles. Así, recientemente el NICE ha analizado la administración de rituximab por vía subcutánea (SC) a dosis fijas de 1.400 mg (EC SABRINA)<sup>52</sup>. El resultado de este estudio indica que aunque los costes directos son ligeramente superiores para la vía SC frente a la vía intravenosa (£1345 vs £1222), considera que supone un ahorro en los tiempos de los profesionales sanitarios y costes asociados comparados con la administración IV. Sin embargo, si rituximab se administra con esquemas de quimioterapia vía intravenosa el impacto en ahorro de tiempos profesionales es menor. La conclusión es que rituximab SC podría considerarse una alternativa potencial a la administración vía IV<sup>53</sup>. Está en curso un acuerdo comercial ente el National Health Service (NHS) británico y Roche (laboratorio farmacéutico titular de la comercialización de Rituximab) de fijación de precio a financiar.

Un reciente informe de evaluación del grupo Génesis de brentuximab vedotina en LH (aproximadamente 80.000 euros/9 ciclos de tratamiento según número de ciclos promedio administrados en los ensayos clínicos), no pudo estimar el CEI por ausencia de estudios comparativos directos o indirectos de calidad con otras alternativas. En sus conclusiones, lo considera una opción de tratamiento en pacientes con Linfoma Hogdgin CD30+ en recaída o refractario después de TAPH o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TPHA o la poliquimioterapia (basada en gemcitabina o bendamustina) no sean opciones terapéuticas y como terapia puente (4 dosis) a un trasplante alogénico. En el caso de que el paciente no sea

candidato a un trasplante alogénico, se considera un alternativa a bendamustina (opción preferente) <sup>54</sup>.

Incorporar la evaluación económica a la toma de decisiones a nivel nacional resulta en menores costes para el sistema sanitario. En este sentido, las estrategias que se están implementando a distintos niveles de la administración sanitaria que consiguen beneficios en el CEI sin modificar los resultados en salud son: renegociación de precios, los contratos de riesgo compartido basados en evaluación de resultados financieros (reducción del precio en función de la consecución de objetivos acordados en volumen de ventas), las compras de medicamentos centralizadas, las estrategias de techo máximo de gasto y las políticas de genéricos y biosimilares. Sin embargo, estas estrategias de contención de costes conllevan riesgos asociados, ya que se puede comprometer la investigación por parte de los laboratorios farmacéuticos, según alertan algunos autores<sup>55</sup>.

Por otra parte, la incorporación de la evaluación económica en el momento inicial de la fijación de las condiciones de financiación tendría en cuenta exclusivamente los datos de eficacia provenientes de los EC pivotales, pero no datos referentes a la efectividad del fármaco utilizado en la práctica asistencial real por lo que una estrategia recomendada es investigar y evaluar los resultados de la práctica clínica asistencial para identificar áreas de ineficiencia o sobreutilización de los medicamentos, es decir, disponer de información sobre patrones de utilización, efectividad y seguridad de los nuevos antineoplásicos.

Otra línea de trabajo para aumentar la eficiencia de los tratamientos va dirigida a proponer estudios desde las instituciones académicas o grupos cooperativos, para responder a las incertidumbres terapéuticas, por ejemplo escasez de estudios comparativos directos entre distintas opciones terapéuticas para el mismo problema de salud, además de investigar y evaluar resultados humanísticos, como la calidad de vida, especialmente cuando es uno de los objetivos del manejo del paciente como sucede con los LNH indolentes. También existen otras estrategias terapéuticas recomendadas por consenso de expertos pero con escasa evidencia científica, que demandan de evaluaciones y estudios para resolver dudas:

- Mantenimiento con rituximab tras inmunoquimioterapia en situaciones diferentes al LF, que es recomendado por algunos autores.
- Comparar R-bendamustina vs R-CHOP seguido de mantenimiento en LF. Esta opción no está estudiada.
- Analizar las alternativas a vincristina en situaciones de neurotoxicidad, como vindesina o vinblastina.

- Evaluar el valor añadido de las antraciclinas liposomales en los esquemas de quimioterapia.
- El papel de las antraciclinas en los esquemas de inmunoquimioterapia. Pese a que las antraciclinas se utilizan ampliamente en LF avanzado, no hay evidencia definitiva de que sean superiores a los esquemas sin antraciclinas en primera línea de LF. La Colaboración Cochrane recientemente ha realizado un metaanálisis sobre este aspecto y concluye que los esquemas con antraciclinas aumentan la SLP y la duración de la remisión, pero no se evidencia beneficio en supervivencia global y se asocian más frecuentemente con efectos adversos, entre ellos la cardiotoxicidad, aunque poco frecuente, si bien la mayoría de estudios analizados eran estudios antiguos y sin enmascaramiento, y presentaban elevada heterogeneidad. Así pues, la evidencia actual sobre el valor añadido de las antraciclinas en los esquemas de quimioterapia en LF es limitada<sup>56</sup>.

Según un informe realizado por la OMS<sup>57</sup>, optimizar el tratamiento farmacológico de los pacientes podría mejorar la atención sanitaria más que incorporar costosas innovaciones tecnológicas, por su impacto en mejorar los resultados en salud y reducir áreas de ineficiencia existentes, como el incumplimiento terapéutico o dosis no individualizadas a las características de los pacientes (por ejemplo insuficiencia renal), o utilización fuera de indicación autorizada con escasa evidencia científica. Así pues, se presentan algunas áreas identificadas de oportunidades de mejora que deben de consensuarse con el resto del equipo asistencial dentro de protocolos farmacoterapéuticos con el objetivo de incrementar la eficiencia:

- Prevención de EA, por ejemplo, prevención de la reactivación de la hepatitis B.
- Protocolos de profilaxis antibiótica, antifúngica y antivírica durante el trasplante.
- Protocolo de utilización de rasburicasa a dosis fijas reducidas o durante menor número de días en función del riesgo de síndrome de lisis tumoral, con monitorización de niveles de ácido úrico.
- Individualización posológica de antineoplásicos por insuficiencia hepática y renal.
- Monitorización farmacocinética de antineoplásicos o anticuerpos monoclonales para la individualización posológica del tratamiento, que maximice los beneficios clínicos de los tratamientos. El estudio SABRINA mencionado anteriormente que evaluaba rituximab por vía SC, propone una concentración mínima para asegurar la eficacia del tratamiento y algunos estudios sugieren que los niveles más altos en suero y tiempos mayores de

exposición alcanzados con esta vía de administración pueden mejorar el resultado en pacientes con LDCGB<sup>58</sup>.

- Mejorar la adherencia y la persistencia, especialmente en los nuevos fármacos en investigación para linfomas dirigidos a dianas terapéuticas. Muchos se administran por vía oral y presentan resultados prometedores como la lenalidomida o inhibidores de tirosin kinasas. Aumentar la adherencia puede representar una contribución al ahorro en costes sanitarios superior al 50%<sup>59</sup> además se considera que es el factor modificable más importante que compromete los resultados en los tratamientos instaurados.

Adicionalmente, identificar los pacientes que van a responder a una determinada alternativa terapéutica constituye otra área de investigación que puede mejorar el perfil coste-beneficio de la asistencia sanitaria y evitar los efectos adversos a los pacientes que no van a beneficiarse del tratamiento:

- Identificar biomarcadores validados predictivos de respuesta o efectos adversos.
- Quimioterapia guiada según PET en LH, como estrategia para decidir número de ciclos de quimioterapia a administrar.
- Identificar subgrupos de pacientes que van a presentar máximo beneficio al tratamiento.

## 9. INMUNOLOGÍA APLICADA A LA ENFERMEDAD Y DIANAS TERAPÉUTICAS

### 9.1. LINFOMA NO HODGKIN

El avance en el manejo de los LNH que representó la inmunoterapia con rituximab, supuso un cambio en el paradigma de su tratamiento, y el primer avance en resultados en salud tras años de investigación en los que ninguno de los regímenes en combinación con antineoplásicos citotóxicos ensayados conseguía superar los resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global conseguidos con el esquema CHOP, además de que estos regímenes presentaban mayor incidencia y gravedad de efectos adversos.

Los resultados de la inmunoquimioterapia con rituximab, abrieron la puerta a la investigación de nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor CD20. Además se estudiaron anticuerpos conjugados que combinaban fármacos citotóxicos o radiofármacos a los anticuerpos monoclonales. Las vacunas terapéuticas han sido otra estrategia inmunológica ensayada en pacientes con LNH.

Más tarde se buscaron nuevos receptores diana para anticuerpos monoclonales diferentes al CD20, y fármacos dirigidos contra las vías de señalización intracelular, y nuevas aproximaciones como la epigenética, que constituyen el arsenal de fármacos en investigación en la actualidad.

### INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se basa en la utilización del sistema inmune del paciente directa o indirectamente para actuar contra las células tumorales, existiendo dos aproximaciones principales:

- a. **La inmunoterapia pasiva o adoptiva**, que consiste en la transferencia pasiva de células inmunes activadas con actividad antitumoral, por ejemplo los anticuerpos monoclonales (Mabs).
- b. **La inmunoterapia activa**, bien mediante estimulación de reacciones inmunes inespecíficas a través de citoquinas (interferones, interleukinas, etc.) o bien potenciando la reacción antígeno-anticuerpo (vacunas contra el cáncer). Ambas aproximaciones se han estudiado en los LNH.

Los Mabs se clasifican según sus efectos celulares en las células que expresan CD20 in vitro en dos tipos:

- a. **Tipo I**, como rituximab y el ofatumumab, que presentan marcada citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Estos fármacos se unen en regiones diferentes del receptor CD20.
- b. **Tipo II**, como tositumomab (anticuerpo conjugado) y obinutuzumab, que presentan mínima CDC, pero elevada citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y mayor efecto directo antitumor<sup>60</sup>. Además se clasifican según su afinidad por el receptor Fc-gamma RIIIa de las células efectoras, siendo los de segunda (ofatumumab, ocrelizumab) y tercera generación (obinutuzumab) los que presentan mayor afinidad para incrementar la actividad antitumor<sup>61,62</sup>. Estas terapias pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con quimioterapia u otros agentes biológicos.

De forma general todos estos anticuerpos se han ensayado en pacientes en recaídas y refractariedad, con resultados de beneficios modestos de los ensayos en fase I/II en caso de refractariedad, aunque con buena tolerancia al tratamiento. Sin embargo cuando se combinan con quimioterapia los resultados en salud mejoran. En la actualidad, algunos se encuentran en Fase III comparándose frente a rituximab o regímenes que contengan rituximab. Pero hasta la fecha, ninguno de los nuevos anti-CD20 han demostrado ser clínicamente más efectivo que rituximab en comparaciones directas.

El **ofatumumab** se ha estudiado en monoterapia en los LDCGB o LF en recaída o progresión, los estudios concluyen que es moderadamente activo en monoterapia en este ámbito, y se está estudiando en pacientes menos refractarios y en combinación con otros agentes en distintas neoplasias B<sup>60</sup>.

También se ha estudiado en LNH agresivos combinado con los esquemas ICE o DHAP. La toxicidad principal aparece a nivel hematológico: leucopenia y trombopenia<sup>63</sup>. En primera línea de LF combinado con CHOP (O-CHOP) presenta respuestas similares a R-CHOP. Los efectos adversos grado III/IV son leucopenia, neutropenia y trombopenia. Los autores concluyen que O-CHOP es seguro y efectivo en primera línea del LF, incluidos los pacientes con FLIPI de alto riesgo<sup>64</sup>.

*\*Se trata de terapias actualmente en investigación tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia u otros agentes biológicos.*

En relación al **obinutuzumab** (GA101), se ha estudiado en pacientes con LDCGB y con linfoma indolente en recaída o refractariedad<sup>65</sup>. La incorporación al esquema CHOP (G-CHOP) en este escenario ha resultado en RG similares a R-CHOP, el principal efecto adverso grave fue la neutropenia. Estos resultados soportan un EC fase III en curso versus R-CHOP<sup>66</sup>.

**Ocrelizumab** se ha estudiado en pacientes con LF en recaída o refractario<sup>61</sup>.

Las células B del linfoma presentan numerosos receptores diferentes del CD20 que son potenciales dianas contra los que dirigir los anticuerpos monoclonales que se encuentran actualmente en diferentes fases de desarrollo. Las fases de investigación más avanzadas, con EC fase II publicados y fase III previstos o en curso, corresponden a los Mabs dirigidos contra CD22 (epratuzumab e inotuzumab ozogamicin), CD40 (docetuzumab y lucatumumab) y CD80 (galiximab y alemtuzumab)<sup>61</sup>, que han proporcionado algunos resultados prometedores, aunque inmaduros, de regímenes en combinación con quimioterapia y también en combinación con rituximab. La tabla 10 resume la inmunoterapia utilizada para LNH, especificando el subtipo histológico, receptor diana contra el que se dirige y los ensayos en curso.

**Tabla 10. Anticuerpos monoclonales en investigación para el tratamiento de Linfomas**

Diana	Fármaco	EC	Histología
<b>CD20</b>	Ofatumumab	II	LDCGB, LF
	Obinutuzumab (GA101)	II	LDCGB/LF
	Ocrelizumab	I/II	LF
<b>CD22</b>	Epratuzumab	II	LDCGB/LF
	Inotuzumab ozogamicin (CMC-544)	I/II	LDCGB/LF
<b>CD40</b>	Dacetuzumab (SGN-40)	II	LDCGB
	Lucatumumab (HCD122)	I/II	LMALT/LNH
<b>CD80</b>	Galiximab	II	LF

El **epratuzumab** se ha estudiado en combinación con rituximab como tratamiento inicial en pacientes con LF, con resultados son comparables a la inmunquimioterapia, y un perfil de toxicidad similar a la monoterapia con rituximab por lo que se está estudiando como una alternativa no citotóxica<sup>61</sup>. También se ha comparado epratuzumab (E) en combinación con R-CHOP con una eficacia superior a R-CHOP y perfil de toxicidad fue similar.

El **inotuzumab ozogamicin** (CMC-544) es un anticuerpo antiCD22 conjugado con calicheamicina (potente citotóxico). En diversos LNH en recaída o refractario (CD20 +/CD22+) en combinación con rituximab (R-INO) presenta elevadas tasas de respuesta y SLP en este escenario de mal pronóstico por lo que podría ser una opción prometedora para estos pacientes. La toxicidad más frecuente fue la trombocitopenia y neutropenia<sup>61</sup>.

En pacientes no tratados, la inducción con **galiximab** y rituximab fue la plataforma inicial para otros dobletes en combinación con rituximab con otras nuevas terapias dirigidas<sup>67</sup>.

Las vacunas terapéuticas en LNH (inmunoterapia activa) con antígenos propios del tumor para desencadenar una respuesta inmune contra las células tumorales que lo expresen, también han sido objeto de investigación desde hace décadas, sin embargo los resultados clínicos han sido desalentadores. Además de la complejidad de obtener vacunas de forma individualizadas contra los antígenos de cada paciente, se añade el hecho de que en general la mayoría de antígenos tumorales presenta escasa inmunogenicidad por lo que hay que conjugarlos con adyuvantes de alto poder inmunogénico (por ejemplo, células dendríticas) o utilizar moléculas coestimuladoras como los factores estimulantes de colonias. Sin embargo, la investigación en este sentido ha permitido avanzar en el manejo de la inmunoterapia, y así conocer que la vacunación es una terapia segura y bien tolerada sin efectos adversos a largo plazo, que la selección de pacientes parece necesaria, aunque está pendiente definir los parámetros que puedan favorecer el desarrollo de una respuesta inmune importante, que conseguir una remisión completa previa puede ser un requisito para el éxito de esta terapia y que es necesario mejorar la formulación para vencer la tolerancia, y la pérdida de memoria inmunológica<sup>68</sup>. Sin embargo un estudio recientemente publicado que incorporaba la vacunación tras alcanzar RC también ha resultado negativo, cuestionando la validez de esta estrategia terapéutica si no es posible seleccionar biomarcadores que permitan identificar los pacientes candidatos a obtener beneficio clínico, y combinarlas con otras opciones para maximizar la respuesta<sup>69</sup>. Otras estrategias propuestas que están siendo investigadas para mejorar la respuesta a las vacunas son la administración intratumoral y la regulación de la respuesta inmunitaria mediante el bloqueo *checkpoint* o puntos de control inmunitario, que regulan la intensidad y el tipo de respuesta inmune mediante activación de linfocitos T o células presentadoras de antígenos.

La importancia de la inmunidad celular en la regulación del LNH sugiere que los inmunomoduladores pueden presentar actividad en esta enfermedad. La **lenalidomida** es el agente más estudiado, al aumentar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y revertir la supresión inmune inducida por el tumor, presentando además propiedades antiangiogénicas. Los trabajos publicados han demostrado tasas de RG superiores para el subtipo ABC.

En LNH indolente en recaída/refractoriedad la combinación de lenalidomida con rituximab obtuvo buenas RG. Los efectos adversos grado III/IV fueron linfopenia, neutropenia, fatiga e hiponatremia<sup>70</sup>. En la población con polimorfismos de baja afinidad a Fc-gamma RIIIa, los resultados sugieren que lenalidomida puede mejorar la actividad en estos pacientes. Existen EC

en curso con lenalidomida y rituximab en primera línea de LF<sup>71</sup>. Las guías del NCCN consideran lenalidomida con rituximab como una alternativa en LF en segunda y sucesivas líneas<sup>2</sup>.

Lenalidomida se ha combinado con R-CHOP en LDCGB o linfoma folicular agresivo en primera línea. La respuesta global fue inferior para el fenotipo GCB. La toxicidad grado III/IV fue hematológica: neutropenia, leucopenia y trombopenia<sup>71,72</sup>.

En LDCGB en segunda línea o refractariedad, lenalidomida en combinación con R-ICE también ha demostrado eficacia<sup>73</sup>. En linfomas indolentes con pacientes refractarios, los estudios sugieren que lenalidomida puede revertir la refractariedad a rituximab. Así pues la lenalidomida es activa en linfomas agresivos en recaída o refractariedad.

Las estrategias multimodales o multidiana podrían ser la respuesta al problema de la refractariedad a rituximab<sup>71</sup>.

## DIANAS DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

En los últimos años se ha cambiado el paradigma de bloquear el receptor de células B mediante anticuerpos monoclonales hacia la búsqueda de nuevas terapias dirigidas contra las vías de señalización intracelular claves implicadas en la proliferación, crecimiento y supervivencia de las células malignas de LNH. Así, los fármacos en investigación se dirigen a bloquear la cascada de señales asociadas a la activación del receptor B en las neoplasias que lo expresan. Una vez el receptor se activa, se produce una cascada de eventos de fosforilación a nivel proximal que incluyen a múltiples kinasas y moléculas adaptadoras incluyendo la familia de las Src Kinasas (SFK), tirosin kinasa esplénica (Spleen tirosin kinasa, SYK), bruton tirosin-kinasa (BTK) y fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K). Recientemente han emergido varios agentes vía oral que se dirigen a las tirosin kinasas proximales, como idelalisib, que han demostrado una actividad significativa, especialmente en linfoma del manto y LLC, con un perfil de toxicidad moderado y no mielosupresión significativa, por lo que se han iniciado estudios en asociación con quimioterapia clásica o nuevos agentes en LNH. También se han estudiado diferentes inhibidores de kinasas, para prevenir la activación de una o varias de las vías de señalización distal: NF-kB, NFAT, MAPK, y AKT/mTOR<sup>74</sup>. La figura 1 presenta las dianas de las vías de señalización del receptor de células B.

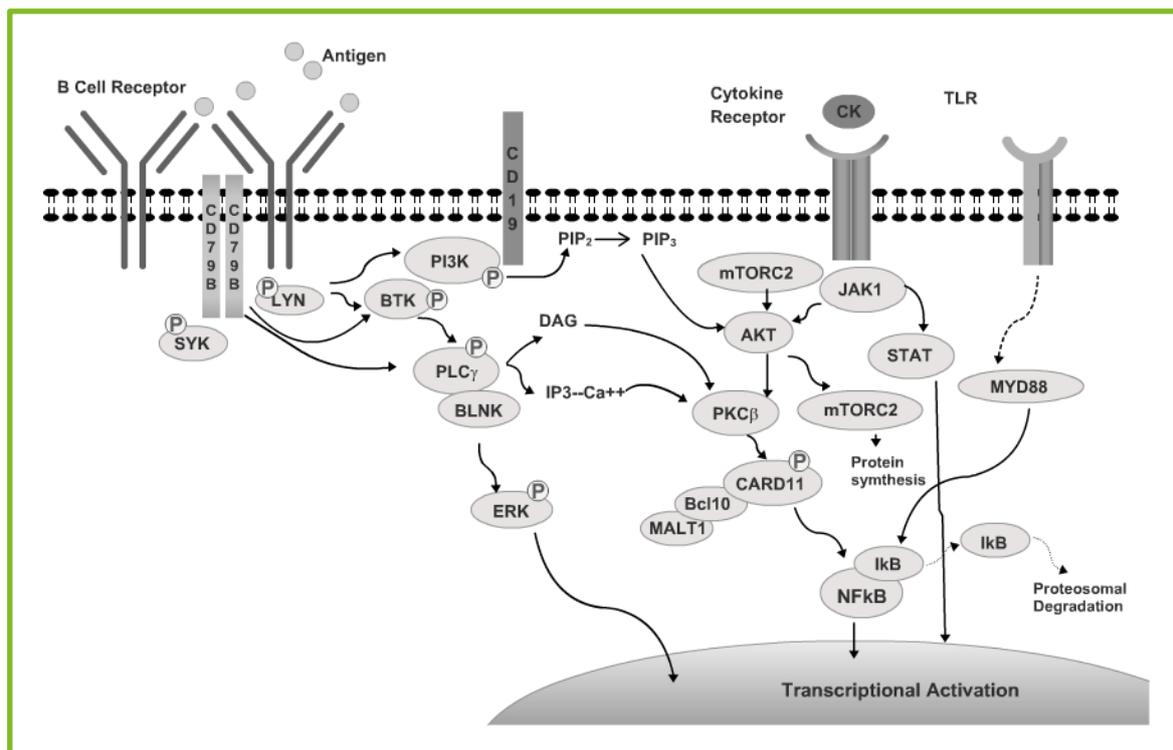


Figura 1. Dianas de señalización intracelular<sup>74</sup>.

La tabla 11 muestra un resumen de los estudios que se están llevando a cabo actualmente con moléculas implicadas en estas vías de señalización, indicando la diana terapéutica, el tipo de EC, vía de administración y situación clínica para la que se estudia.

**Tabla 11. Nuevas dianas terapéuticas en Linfomas**

Diana	Fármaco	Vía	EC	Histología
<b>PI3K</b>	Idelalisib (GS1101 o CAL101)	O	II	LNH indolente
<b>BTK</b>	Ibrutinib (PCI-32765)	O	II	LNH-B, LF
	ONO-WG-307	O	I/II	LDCGB
<b>NFκB</b>	Bortezomib	SC	II/III	LDGB, LF
<b>DNMT</b>	Decitabina	SC	I	LNH
	Azacitabina	SC	I	LNH
<b>Histona deacetilasa</b>	Vorinostat	IV	II	LF
	Panobinostat	IV	I/II	LF/LH

DNMT: DNA metiltransferasa

El **idelalisib** es un inhibidor de PI3K. En pacientes con LNH indolente en recaída en monoterapia alcanza RG próximas al 60%. Las guías del NCCN lo posicionan como una opción terapéutica en

LF avanzado en recaída, que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previas, indicación recientemente aprobada de forma acelerada por la FDA<sup>2</sup>.

El **ibrutinib** (PCI-32765) es un inhibidor selectivo de kinasa que se une de forma irreversible a BTK. A mayor duración del tratamiento (a mayor exposición, 11 o 12 meses) mayor tasa de respuestas, con actividad significativa en LNH agresivo o indolente en recaída y refractariedad<sup>74</sup>. Presenta mínima mielosupresión. En pacientes con LDCGB se observan respuesta en el subtipo ABC. Otros inhibidores de BTK que han demostrado actividad en estudios preclínicos son CC292 y ONO-WG-307, que en pacientes con recaídas o refractariedad ha presentado buenas tasas de RG<sup>74</sup>.

El **bortezomib** también es un fármaco que se ha estudiado en combinación con el esquema farmacoterapéutico R-CHOP en primera línea en pacientes con LDCGB<sup>71</sup> y LF. En LF se ha sustituido la vincristina del R-CHOP por bortezomib (VR-CAP) y se ha comparado frente a R-CHOP, el esquema (VR-CAP) fue superior en respuesta, con una incidencia similar de efectos adversos graves. También en LF en recaída o refractariedad el VR-CAP presentan alta tasa de respuesta. Los autores sugieren diseñar EC fase III que compare directamente ambas opciones<sup>75</sup>.

En combinación con rituximab en primera línea para el tratamiento del LNH indolente consigue buenas respuestas, mejor para los pacientes con FLIPI 0-2. Los efectos adversos grado III/IV fueron mínimos, siendo el principal la neurotoxicidad<sup>76</sup>.

Las alteraciones epigenéticas, al contrario que las lesiones genéticas, son farmacológicamente reversibles y proveen una serie adicional de dianas que pueden ser modificadas farmacológicamente con potencial para mejorar los resultados en salud del paciente con LNH. Todavía están en estudios preclínicos y desarrollo clínico inicial pero algunos resultados son prometedores. La acetilación de las histonas relaja la cromatina, que lleva a activar la transcripción y reexpresión de genes que pueden restaurar la apoptosis de células tumorales, y la desmetilación del DNA puede inducir la reactivación de genes silenciados por la hipermetilación, que pueden resultar en la muerte celular tumoral. La metilación de DNA aberrante está tanto más aumentada cuando más agresiva es la enfermedad, en tumores quimiorrefractarios y de peor pronóstico<sup>77</sup>.

La inhibición de la actividad DNA metiltransferasa (DNMT) puede revertir la metilación del DNA y silenciamiento de genes, y así restaurar la expresión de genes importantes. **Decitabina** y **azacitidina** son análogos de nucleósidos de citidina que se incorporan en el DNA y de forma irreversible mediante unión covalente inactivan la enzima DNMT. Las dosis necesarias para inducir las DNA desmetilación son inferiores a las requeridas para inducir daño en el DNA, por lo

que se ha sugerido que la estrategia de administrar dosis relativamente bajas durante tiempos prolongados puede maximizar la respuesta al aumentar la exposición de las células tumorales al fármaco. Otro fármaco de esta clase en investigación es **zebularina**, derivado de azacitidina (CC-486) ensayada como formulación para administración oral, con la finalidad de facilitar la administración de dosis subcitotóxicas de forma prolongada requeridas para una adecuada desmetilación de las células tumorales<sup>77</sup>. Otro componente de la regulación epigenética es el grupo de proteínas histona (histona deacetilasa) que regulan la maquinaria transcripcional. Entre los fármacos que inhiben esta histona deacetilasa se encuentran **vorinostat** y **panobinostat**, con resultados modestos tanto en monoterapia como en combinación con rituximab en LDCGB en recaída o refractario, aunque el perfil de toxicidad es aceptable, y se ha sugerido que podrían mejorar sus resultados en combinación con R-CHOP<sup>77,78</sup>.

## 9.2. LINFOMA DE HODGKIN

### INMUNOTERAPIA

Los resultados con **brentuximab** en recaída o refractariedad, propiciaron estudios en combinación con quimioterapia. Brentuximab asociado al esquema ABVD resultó en altas tasas de RC (96%) pero con toxicidad pulmonar significativa (44%)<sup>79</sup>. En base a esto, se está realizando una EC fase III comparando ABVD vs brentuximab-AVD en primera línea. En pacientes refractarios candidatos a trasplante se está estudiando la administración de brentuximab secuencial con el esquema ICE<sup>80</sup>.

Las células RS normalmente no expresan CD20, pero entre un 20-30% de las células RS, las células de Hodgkin o del microambiente tumoral pueden expresar CD20. Se ha combinado **rituximab** con ABVD en primera línea en pacientes con enfermedad avanzada con elevadas respuestas globales, SLE y SG. Estos EC son la base para EC fase III comparativos en LH clásico estadios avanzados<sup>80</sup>.

Los inmunomoduladores, como **lenalidomida**, han demostrado en pacientes con refractariedad resultados modestos. Sin embargo, las nuevas estrategias de regulación de *checkpoints* del sistema inmune (nivolumab) presentan resultados iniciales de actividad clínica prometedores<sup>81</sup>.

### DIANAS DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

En pacientes con LH se ha estudiado el bloqueo de las vías de señalización intracelulares PI3K/AKT/mTOR, en las que delalisib y everolimus han demostrado actividad clínica prometedora<sup>82</sup>.

Los estudios realizados con inhibidores de histona deacetilasa en monoterapia (**panobinostat**, **entinostat** y **mocetinostat**) en pacientes en recaída o refractariedad indican actividad clínica modesta. Las estrategias de combinación con otros antineoplásicos indican buena respuesta, pero con importante toxicidad hematológica<sup>80</sup>.

## 10. CONCLUSIONES

El desarrollo de nuevas terapias para linfomas ha estado estancado durante más de dos décadas. La inmunoterapia con rituximab supuso un cambio en el paradigma del tratamiento de los LNH. En los LH brentuximab vendotin es el único nuevo fármaco aprobado por la FDA y la EMA para su tratamiento.

Actualmente, existen muchas nuevas moléculas dirigidas que presentan actividad clínica prometedora, pero la mayoría todavía están en fases iniciales de investigación y no se han comparado en estudios fase III frente a las terapias estándar. Algunos fármacos presentan actividad importante en monoterapia, otros potencialmente pueden revertir la quimiorresistencia a rituximab y pueden aumentar la actividad cuando se combinan con otras terapias dirigidas o quimioterapia clásica. Sin embargo, no se dispone de un estándar de tratamiento en refractariedad a rituximab.

Los nuevos desafíos consisten en la selección óptima de pacientes, identificar biomarcadores predictivos de respuesta, comprender los mecanismos de resistencia a rituximab y otros antineoplásicos, y definir los esquemas de combinación óptimos para combinarse con inmunoterapia, con el objetivo de conseguir aumentar la eficiencia y los resultados en salud en el manejo de estas hemopatías malignas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown JR, Freedman AS. Overview of the pathobiology of the non-Hodgkin lymphomas. En Coonor RF, editor. Up to date. Whaltham: Up To Date; 2014.
2. National Cancer Comprehensive Network (NCCN) Clinical practical guidelines in Oncology. Non Hodgkin Lymphoma (version 4.2014).
3. National Cancer Comprehensive Network (NCCN) Clinical practical guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma (version 4.2014).
4. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
5. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma En Coonor RF, editor. Up to date. Whaltham: Up To Date; 2014
6. Ferrer S, Andreu R. Linfomas no Hodgkin.Unidad Unidad 11. Módulo 1. En Máster de Oncología Farmacéutica 1ª edición.
7. Aster JC. Epidemiology, pathologic features and diagnosis of classical Hodgkin Lymphoma. En Coonor RF, editor. Up to date. Whaltham: Up To Date; 2014.
8. Friedberg JW, Mauch PM, Rimsza LM, Fisher RI. Non-Hodgkin's lymphoma. En: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Devita, Hellman, Rosenberg's. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008.
9. Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3:iii76-iii82.
10. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of limited stage follicular lymphoma. En Coonor RF, editor. Whaltham: Up To Date; 2014.

11. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P 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): 424-35.
12. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun C, Moreau P, Straetmans N, Tilly H, Tabah I, Solal-Céligny P. 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. Federico M, Luminari S, Dondi A 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* 2013; 31: 1506-1513.
14. Czcuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4711-6.
15. 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; 106 (12): 3725-32.
16. 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; 26 (28): 4579-86.
17. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Von Grünhagen U, Losem C et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). 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: 1203-10.

18. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of advanced stage (III/IV) follicular lymphoma. En Coonor RF, editor. Whaltham: Up To Date; 2014.
19. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, Scullin DC Jr, Corso SW, Yardley DA et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002; 20(20): 4261-7.
20. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-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; 377(9759):42-51.
21. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Clin Oncol. 2002 15; 20 (10): 2453-63.
22. Caballero D, Canales M, Provencio M, Salar A, López-Guillermo A. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en primera línea y tras la recaída. <http://grupolinfomas.es/wp-content/uploads/2014/09/Guía-Clínica-Linfoma-Folicular-.pdf>
23. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of limited stage diffuse large B cell lymphoma. En Coonor RF, editor. Whaltham: Up To Date; 2014.
24. Shenkier TN, Voss N, Fairey R et al. Brief chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. J Clin Oncol 2004; 22; 3032-3038.
25. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-08.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116: 2040-5.
26. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of advanced stage diffuse large B cell lymphoma. En Coonor RF, editor. Whaltham: Up To Date; 2014.

27. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone in patients with newly diagnosis difusse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dosee intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817-1826.
28. Freedman AS, Friedberg JW. Treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. En Coonor RF, editor. Whaltham: Up To Date; 2014.
29. Martín A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea (GEL/TAMO Cooperative Group). R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008; 93(12): 1829-36.
30. Hagberg H, Gisselbrecht C. CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 4:iv31-2.
31. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-1545.
32. Hou Y, Wang HQ, Ba Y. Rituximab, gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma. *Med Oncol* 2012; 29(4):2409-16.
33. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18 (8): 1363-8.
34. Hoppe RT. M Mauch PM, LaCasce AS, Treatment of favorable prognosis early (stage I-II) classical Hodgkin lymphoma. En Coonor RF, editor. Up to date. Whaltham: Up To Date; 2014.

35. Eichenauer DA, Engert A, André A, Federico M, Lligde T, Hutchings M et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (supplement 3):iii70-iii75.
36. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-52.
37. Mauch PM, Hoppe RT, LaCasce AS. Treatment of unfavorable prognosis early (stage I-II) classical Hodgkin lymphoma. Coonor RF, editor. Up to date. Waltham: Up To Date; 2014.
38. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386-95.
39. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (8):CD007941. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub2. Review.
40. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin lymphoma. *New Engl J Med* 2009; 361: 2390-1.
41. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, 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 20; 27: 4548-54.
42. Canellos GP, Mauch PM. Uptodate. Treatment of relapse of classical Hodgkin lymphoma after initial chemotherapy. En Coonor RF, editor. Up to date. Waltham: Up To Date; 2014.
43. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183-9.
44. Informe de posicionamiento terapéutico de Brentuximab vedotin.

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-adcetris.pdf>.

45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta243>.
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta65>.
47. Informes de evaluación de medicamentos. <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> o bien: Linfoma folicular/mantenimiento. <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
48. Resolución de la secretaria autonómica de la Agencia Valenciana de Salud de la declaración como MAISE de Rituximab en Linfoma no Hodgkin y Leucemia Linfática crónica. [http://www.san.gva.es/documents/152919/157905/RESOL\\_MAISE\\_DE\\_RITUXIMAB.pdf](http://www.san.gva.es/documents/152919/157905/RESOL_MAISE_DE_RITUXIMAB.pdf)
49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta226>.
50. Khor S, Beca J, Krahn M, Hodgson D, Lee L, Crump M, et al. Real world costs and cost-effectiveness of Rituximab for diffuse large B-cell lymphoma patients: a population-based analysis. BMC Cancer 2014 12;14:586. doi: 10.1186/1471-2407-14-586.
51. Sandra Flores Moreno, Javier Bautista. Bendamustina en Linfoma no Hodgkin. Informe GENESIS. <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>.
52. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M et al Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2014; 15(3): 343-52.
53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab subcutaneous injection NICE Evidence summary: <http://www.nice.org.uk/advice/esnm46>.
54. Gimeno Ballester V, Martínez López de Castro N, Uriarte Pinto M, Marin Gil R. Brentuximab vedotina en Linfoma de Hodgkin CD30+ en recaída o refractario y Linfoma anaplásico de

células grandes. Diciembre 2014. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.), [2013]. <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>.

55. Mailankody S, Prasad V. Comparative effectiveness questions in Oncology. *N Eng J Med* 2014; 370: 1478-1481.
56. Itchaki G, Gafter-Gvili A, Lahav M, Vidal L, Raanani P, Shpilberg O et al. Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 7;7:CD008909. doi: 10.1002/14651858.CD008909.pub2.
57. Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, Kuhnt E, Wiesen MH, Held G, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014; 123(5): 640-6.
58. IMS Institute for Healthcare Informatics. Responsible Use of Medicines Report 2012. IMS 2012: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem>.
59. Adherence to long-term therapies: evidence for action. [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
60. Maloney DG. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 2008-16.
61. Bhat SA, Czuczman MS. Novel antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med* 2009; 67 (8): 311-21.
62. Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 64. <http://jhooline.org/content/5/1/64>.
63. Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, Fennessy M, Shea TC, Spitzer G et al. Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. *Blood* 2013; 122(4): 499-506.
64. Czuczman MS, Hess G, Gadeberg OV, Pedersen LM, Goldstein N, Gupta I et al. Chemoimmunotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 157(4):438-45.

65. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, Thieblemont C, Lamy T, Tilly H, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2920-6.
66. Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013; 122(7): 1137-43
67. Czuczman MS, Leonard JP, Jung S, Johnson JL, Hsi ED, Byrd JC, Cheson BD. Phase II trial of galiximab (anti-CD80 monoclonal antibody) plus rituximab (CALGB 50402): Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score is predictive of upfront immunotherapy responsiveness. *Ann Oncol* 2012; 23(9): 2356-62.
68. Palomba ML. Active immunotherapy: current state of the art in vaccine approaches for NHL. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(5): 433-40.
69. Kristen RL, Ganjoo KN, Leonard JP, Vose JM, Flinn IW, Ambinder RF et al. Active Idiotypic Vaccination Versus Control Immunotherapy for Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1797-1803.
70. Tuscano JM, Dutia M, Chee K, Brunson A, Reed-Pease C, Abedi M et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 165(3): 375-81.
71. Reeder CB, Ansell SM. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations. *Blood* 2011; 117(5): 1453-62.
72. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, Carella AM, Baldi I, Inghirami G, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 730-7.
73. Feldman T, Mato AR, Chow KF, Protomastro EA, Yannotti KM, Bhattacharyya P et al. Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2014; 166(1):77-83.

74. Fowler N, Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 553-60.
75. Craig M1, Hanna WT, Cabanillas F, Chen CS, Esseltine DL, Neuwirth R, O'Connor OA et al. Phase II study of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide and prednisone with or without doxorubicin followed by rituximab maintenance in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 166(6): 920-8.
76. Evens AM, Smith MR, Lossos IS, Helenowski I, Millenson M, Winter JN, et al. Frontline bortezomib and rituximab for the treatment of newly diagnosed high tumour burden indolent non-Hodgkin lymphoma: a multicentre phase II study. *Br J Haematol* 2014; 166(4):514-20.
77. Cerchietti L, Leonard JP. Targeting the epigenome and other new strategies in diffuse large B-cell lymphoma: beyond R-CHOP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:591-5.
78. Ogura M, Ando K, Suzuki T, Ishizawa K, Oh SY, Itoh K, et al. A multicentre phase II study of vorinostat in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 165(6): 768-76.
79. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2183-9.
80. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2013.
81. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311-9.
82. Johnston PB, Inwards DJ, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, Micallef IN et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin Lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85: 320-4.