

Terapias emergentes en el linfoma folicular

Armando López-Guillermo*

Servicio de Hematología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Los pacientes con linfoma folicular (LF) presentan una supervivencia relativamente prolongada que puede superar los 15 años de mediana en las series más recientes. Sin embargo, aunque con los tratamientos actuales se pueden alcanzar tasas elevadas de respuesta completa (RC), la mayoría de los pacientes sigue recayendo y muchos de ellos acaban falleciendo por el linfoma. La historia natural del LF sigue siendo una sucesión de respuestas y recaídas, si bien la duración de las respuestas se ha prolongado muy considerablemente en los últimos años gracias a los nuevos tratamientos.

Palabras clave:

Linfomas no Hodgkin, linfomas foliculares, inmunoterapia

SUMMARY

Patients with follicular lymphoma (FL) have a relatively long survival that may exceed 15 years on average as reported in the most recent series. Although current treatments may achieve high rates of complete response, most patients continue to relapse and many die of as a result of their disease. The natural history of FL is a sequence of responses and relapse, although the duration of responses has been significantly extended in recent years due to new treatments.

Key words:

Non-Hodgkin's lymphomas, follicular lymphomas, immunochemotherapy

Introducción

Como es bien conocido, no existe un único tratamiento que pueda considerarse de elección en el LF, sino diferentes terapias no excluyentes entre sí y que pueden resultar útiles dependiendo de las características del enfermo, la extensión del linfoma y la fase de la enfermedad.¹⁻⁴ La lista de opciones terapéuticas clásicas incluye las siguientes:

1. **Abstención terapéutica:** los pacientes con LF en estadio avanzado y sin factores de riesgo pueden permanecer sin tratamiento hasta que se producen signos de progresión clínica o histológica (transformación). Alrededor de la mitad de los pacientes permanece estable, sin requerir tratamiento, durante más de 3 años, y 10% durante más de cinco años. La supervivencia de los pacientes no tratados inicialmente no difiere de la de aquellos con similares características tratados desde el diagnóstico.
2. **Radioterapia:** con la aplicación de 35 a 40 Gy de radioterapia nodal total en los pacientes en estadio III se obtiene RC en 80% de los casos, con una supervivencia de 65% a los 10 años. La radioterapia sola no es adecuada para pacientes en estadio IV. Se ha ensayado el uso de radioterapia complementaria en estos últimos pacientes sin que se haya modificado la supervivencia.
3. **Quimioterapia:** con fármacos alquilantes (p. ej., clorambucilo o ciclofosfamida) utilizados como monoterapia, se

obtienen altas tasas de respuestas, si bien no completas. El manejo con poliquimioterapia, tanto si incluye fármacos antraciclínicos (p. ej., CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), como si no los incluyen (p. ej., COP), aumenta la tasa de remisión completa hasta 30-60%. La mediana de duración de esta remisión se sitúa alrededor de los tres años y no hay diferencias en cuanto a la supervivencia.

4. **Análogos de las purinas:** de entre estos fármacos, la experiencia con fludarabina es, con mucho, la más amplia. Se ha mostrado eficaz tanto en el tratamiento inicial como en la recaída de los LF. Su combinación con otras quimioterapias permite alcanzar mayores tasas de respuesta.

En las últimas décadas, en el caso de algunos fármacos en los últimos años, se han utilizado tratamientos distintos que han mejorado las respuestas y la supervivencia. De manera sucinta, estos nuevos tratamientos o estrategias terapéuticas se detallan a continuación:

Inmunoterapia e inmunoterapia

El uso de anticuerpos monoclonales frente a marcadores específicos de las células tumorales es una aproximación terapéutica muy atractiva, con un mecanismo de acción completamente diferente de la quimioterapia. En el LF la

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Armando López-Guillermo. Calle Villarroel 170, 08036 Barcelona, España. Tel: 93 227 54 00, Fax: 93 227 54 54. Correo electrónico: raguayo@clinic.ub.es

monoterapia con rituximab permite alcanzar tasas elevadas de respuesta, sobre todo en pacientes sin criterios de riesgo, pero con un índice de respuestas completas no superior a 25%. El gran interés del rituximab es que puede combinarse con las quimioterapias convencionales, lo que se ha denominado inmunquimioterapia. La combinación permite aumentar muy notablemente tanto la tasa de respuestas terapéuticas como la duración de las mismas. Recientemente, se han publicado evidencias de que la inmunquimioterapia aumenta también la supervivencia de los pacientes con LF. Así pues, en la actualidad, la inmunquimioterapia debe considerarse el tratamiento de elección para los pacientes con LF que requieran terapia.Cuál ha de ser la quimioterapia asociada a rituximab es todavía objeto de debate.

Un nuevo papel del rituximab en el linfoma folicular es el mantenimiento tras lograr una respuesta inicial con inmuno o inmunquimioterapia? En el momento de la recaída ya existen datos sólidos que señalan mejoras tanto en la duración de la respuesta como en la propia supervivencia de los pacientes a favor del mantenimiento. En primera línea los datos son preliminares; existe un estudio internacional (estudio PRIMA) cuyo objetivo es precisamente determinar el papel del mantenimiento tras una respuesta inicial.

Aunque rituximab sea por el momento el único anticuerpo monoclonal usado en la práctica clínica diaria en pacientes con LF, existen otros muchos actualmente en investigación, con resultados preliminares muy esperanzadores. Sólo a título informativo, se pueden señalar los siguientes: nuevos anticuerpos anti-CD20 (entre ellos los completamente humanizados IMMU-106 hA20 y GA101), anti-CD22 (epratuzumab [no conjugado] y CMC-544 [conjugado con calicheamicina]), anti-CD30 (SGN-30 e iratumumab), anti-CD40 (SGN-40), anti-CD80 (galiximab) y otros.⁵⁻⁸

Radioinmunoterapia

Se han utilizado anticuerpos monoclonales anti-CD20 unidos a productos radiactivos (p. ej., ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan o ¹³¹I-tositumomab) lo que aumentaría su eficacia antitumoral. Recientemente se ha demostrado el papel de ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan como tratamiento de consolidación de una respuesta inicial a la quimioterapia.⁹⁻¹³

Otras bioterapias

Interferón alfa. Desde que se demostró su efecto antitumoral, este fármaco viene siendo utilizado en el tratamiento del LF, tanto en la fase inicial, en combinación con la quimioterapia convencional, como en la de mantenimiento. Prolonga la duración de la respuesta, pero no es seguro que alargue la supervivencia de los pacientes.

Vacunas anti-idiotipo. Se han realizado ensayos clínicos con vacunas antiidiotipo, en general tras algún tratamiento convencional. Los datos de dos únicos ensayos en fase III se han comunicado recientemente, con resultados decepcionantes, debido a que la vacuna no logra evitar la recaída en los pacientes con LF.

Terapia génica. El uso de tratamientos que modifiquen el genoma de las células tumorales es muy prometedor, pero está todavía en fases iniciales y faltan años para que pueda aplicarse con éxito a los pacientes.

Trasplante de progenitores hemopoyéticos

Con el TPH autólogo se consigue una elevada tasa de respuestas aunque la mayoría de pacientes acaba por recaer; por ello, no se considera indicado como tratamiento inicial de los pacientes con LF. Por el contrario, en los enfermos en recaída y factores de mal pronóstico podría proporcionar resultados superiores a la quimioterapia. El TPH alogénico debe considerarse un tratamiento experimental en estos pacientes, siendo particularmente prometedores los TPH alogénicos efectuados con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida.

Tras la enumeración de tantas posibilidades terapéuticas que, a la postre, no curan al paciente con LF en estadio avanzado, se evidencia la dificultad para decidir cuál es la estrategia terapéutica más adecuada en cada caso. En general, en los pacientes mayores sin factores de mal pronóstico se prefiere una actitud conservadora: abstención terapéutica hasta que progrese la enfermedad y, en ese momento, monoterapia con alquilantes (por ejemplo, clorambucilo) o poli-quimioterapia no agresiva. La monoterapia con rituximab puede ser una excelente opción terapéutica en estos enfermos. En pacientes jóvenes, en especial si tienen factores pronósticos adversos, está justificado administrar tratamiento más intensivo.¹⁰⁻¹⁴ La asociación de rituximab y poli-quimioterapia es la mejor opción terapéutica, porque se ha demostrado que la adición de rituximab a las quimioterapias más habituales (por ej., COP o CHOP) aumenta la tasa de respuestas, su duración y la supervivencia de los pacientes. Por el contrario, no está claro cuál de estas quimioterapias es mejor en estos casos. Aunque su utilidad es objeto de controversia, el mantenimiento con IFN podría ser útil en pacientes jóvenes y con alta masa tumoral en el momento del diagnóstico. El papel del rituximab como mantenimiento se está evaluando actualmente en ensayos clínicos. Por último, el papel del TPH no está definido y debe reservarse asimismo para ensayos clínicos controlados.

Referencias

1. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: Clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-106.
2. Colombat P, Brousse N, Morschhauser F, et al. Single treatment with rituximab monotherapy for low-tumor burden follicular lymphoma (FL): survival analyses with extended follow-up of 7 years. *Blood* 2006;108:147a.
3. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle-cell lymphomas – results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2004;104:3064-3067.
4. Ghielmini M, Friedberg JW, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for lymphoma: targeting CD20. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;321-328.
5. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-4267.

6. **Herold M, Pasold R, Srock S, et al.** Results of a prospective randomized open label phase-III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle-cell lymphoma. *JCO* 2007;15:1986-1992.
7. **Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2005;106:3725-3732.
8. **Hochster H, Weller E, Gascoyne R, et al.** Maintenance Rituximab After Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Prolongs Progression-Free Survival in Advanced Indolent Lymphoma: Results of the Randomized Phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009 (in press).
9. **Leonard JP.** Targeting CD20 in follicular NHL: novel anti-CD20 therapies, antibody engineering, and the use of radioimmunoconjugates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:335-339.
10. **Marcus R, Imrie K, Belch A, et al.** CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-1423.
11. **Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al.** Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-5164.
12. **Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al.** Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112:4824-4831.
13. **Tan D, Horning SJ.** Follicular lymphoma: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:863-882.
14. **Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al.** Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.