



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD HEMATOLOGÍA

**RITUXIMAB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN  
PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. MARÍA DE LOS ANGELES IVETTE HUERTA SANTOS**

DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

### **RITUXIMAB COMO TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR**

---

**Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández**

**Presidente de Tesis**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**

**Subdirectora de Educación Médica**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. María de los Ángeles Ivette Huerta Santos**

**Médico Residente de Tercer Grado Hematología**

**Autor**

**Instituto Nacional de Cancerología**

## INDICE:

I.	Marco Teórico.....	4
	1. Definición.....	4
	2. Epidemiología.....	4
	3. Clasificación.....	5
	4. Diagnóstico.....	7
	5. Inmunohistoquímica.....	7
	6. Morfología.....	7
	7. Cuadro Clínico .....	9
	8. Marcadores Genéticos .....	9
	9. Estadificación.....	10
	10. Pronóstico.....	11
	11. Tratamiento.....	14
II.	Planteamiento del problema.....	19
III.	Justificación.....	20
IV.	Objetivos.....	21
	1. Objetivo General.....	21
	2. Objetivos Específicos.....	21
V.	Material y Métodos.....	22
VI.	Análisis Estadístico.....	29
VII.	Resultados.....	30
VIII.	Discusión.....	61
IX.	Bibliografía.....	65

## **MARCO TEORICO**

### **1. DEFINICIÓN**

El linfoma folicular es un trastorno linfoproliferativo que se origina en la célula B del centro germinal (1). Su patogénesis está estrechamente ligada a la reacción normal de GC en la que las células B naive de la médula ósea sufren hipermutación somática y cambio de clase del receptor de células B (BCR) en un proceso que genera diversidad de inmunoglobulinas y selecciona células B que producen anticuerpos de alta afinidad (2,3).

### **2. EPIDEMIOLOGÍA**

La distribución de los subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH) difiere en todo el mundo, pero los datos epidemiológicos relativos a los linfomas foliculares de bajo grado son limitados. Sin embargo, se sabe que la incidencia de linfomas foliculares generales representa aproximadamente un tercio de los linfomas no Hodgkin (4). Laurini et al evaluaron las frecuencias relativas de los subtipos de LNH en América Central y del Sur utilizando la clasificación de la OMS y compararon los casos de Norteamérica. Cuando se compararon los subtipos de linfomas individuales, se encontró que el DLBCL era más común en América Central y del Sur que en América del Norte (40% vs 29,2%, respectivamente). Los linfomas foliculares negros eran más comunes en América del Norte que en Centro y Sudamérica (33,8% vs Se observaron interesantes diferencias regionales al analizar la distribución del linfoma folicular entre los distintos países. Las frecuencias relativas en Argentina y Chile fueron similares a las de América del

Norte y la frecuencia en Argentina fue significativamente mayor que en los otros países del centro y sur América, que representa el subtipo NHL más común en ese país. En estudios anteriores, los autores han demostrado que el linfoma folicular es común en América del Norte y Europa Occidental, con tasas más bajas observadas en las poblaciones asiáticas y en los países en desarrollo (5).

### **3. CLASIFICACIÓN**

El linfoma folicular pertenece según la clasificación de la organización mundial de la salud 2016 a las neoplasias de células B maduras (Tabla 1) (6).

<b>2016 WHO Clasificación de Neoplasias linfoides maduras de células B</b>	
Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico pequeño	Linfoma de células grandes B, NOS Tipo centro germinal Tipo de células B activadas
Linfocitosis monoclonal de células B	Linfoma difuso de células B rica en células T/Histiocitos
Linfoma de la zona marginal esplénico	Linfoma difuso de células grandes B primario de Sistema Nervioso Central
Leucemia de células peludas	Linfoma difuso de células grandes B primario cutáneo, tipo pierna
Leucemia/linfoma de células B esplénicas, no clasificable Linfoma difuso de células B pequeñas de la pulpa roja Leucemia de células peludas-variante	EBV, LDCGB, NOS
Linfoma linfoplasmocítico Macroglobulinemia de Waldenström	EBV mucocutáneo
Gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), IgM Enfermedad de cadenas pesadas (mu) Enfermedad de cadenas pesadas (gama) Enfermedad de cadenas pesadas (alfa)	LDCGB asociado con inflamación crónica
Gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) IgG/A	Granulomatosis linfomatoide
Mieloma Múltiple	Linfoma células grandes B primario mediastinal
Plasmocitoma solitario de hueso	Linfoma de células grandes B intravascular
Plasmocitoma extraóseo	Linfoma Plasmablástico
Enfermedad de depósito de Inmunoglobulinas monoclonales	Linfoma primario effusion
Linfoma de la zona marginal, asociado a mucosas (Linfoma MALT)	HHV8, LDCGB, NOS
Linfoma de la zona marginal nodal Linfoma de la zona marginal nodal pediátrica	Linfoma de Burkitt
<b>Linfoma Folicular</b> <b>Neoplasia folicular in situ</b> <b>Linfoma folicular tipo duodenal</b>	Linfoma tipo Burkitt con aberración 11q
Linfoma folicular tipo pediátrico	Linfoma de células B de alto grado, con rearreglo de MYC y BCL2
Linfoma células grandes B con rearreglo IRF4	Linfoma de células B de alto grado, NOS
Linfoma centrofolicular primario cutáneo	Linfoma de células B, no clasificable con alteraciones intermedias entre LDCGB y linfoma de Hodgkin clásico
Linfoma de células del manto Neoplasia de células del manto in situ	

#### **4. DIAGNÓSTICO**

Una muestra adecuada es esencial en el diagnóstico de Linfoma Folicular, la cual debe ser tomada por biopsia excisional, ya que la sensibilidad disminuye hasta un 12% cuando es tomada por aspiración de aguja fina (7).

#### **5. INMUNOHISTOQUIMICA**

En el caso del LF, las células expresan lngs, así como otros marcadores de panel B (CD19, CD20, CD22, CD79), así como Bcl2 +(80-90% en los grados 1-2, pero 50% en grado 3), Bcl6 +, CD10 +, CD5 – y CD43 -. El CD10 se expresa más fuerte en las áreas foliculares que en las interfoliculares; al igual que Bcl6. También se observa positividad para células dendríticas, que forman una malla, éstas expresan CD21 y CD23 (14).

#### **6. MORFOLOGIA**

Morfológicamente el linfoma folicular se va a caracterizar por un reemplazo en la arquitectura normal del ganglio por una proliferación de linfocitos B centrofoliculares siendo característica la presencia de centrocitos y centroblastos. Los centrocitos son células de tamaño pequeño a mediano, el núcleo es mayor y de cromatina más laxa, el nucléolo es visible pero poco prominente. Los centroblastos son células de tamaño grande de dos a tres veces el tamaño de un linfocito, de citoplasma basófilo, núcleo redondeado frecuentemente multilobulado, cromatina finamente granular y de uno a tres nucléolos periféricos de mediano o pequeño tamaño (8).

El linfoma folicular se divide en 3 grados dependiendo del número de centroblastos/por campo, a su vez el grado 3 se divide en 3a y 3b dependiendo del número de centrocitos (Tabla 2) (9,10)

<b>Tabla 2. Linfoma Folicular (Grados)</b>	
<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
<b>1</b>	< 5 centroblastos/ por campo de alto poder
<b>2</b>	6 – 15 centroblastos/ por campo de alto poder
<b>3</b>	> 15 centroblastos/ por campo de alto poder
<b>3a</b>	Centroцитos presentes
<b>3b</b>	Centroцитos ausentes

El patrón de crecimiento del Linfoma Folicular está relacionado con la proporción de áreas (9) (10) foliculares. Tabla 3

<b>Tabla 3. Patrón de crecimiento en Linfoma Folicular</b>	
<b>Folicular</b>	> 75% de áreas foliculares
<b>Folicular y difuso</b>	25-75% de áreas foliculares
<b>Focalmente folicular</b>	< 25% de áreas foliculares
<b>Difuso</b>	0% de áreas foliculares

## **7. CUADRO CLINICO**

Por consenso se considera como cuadro clínico sospechoso de linfoma los siguientes signos y síntomas, dentro de los que destacan linfadenopatía periférica de crecimiento lento que suele ser asintomática, la mayoría de los pacientes se presentan con un estadio clínico 3-4; adenopatía periférica y central (abdominal y torácica), se presentan manifestaciones por compromiso de lesiones ocupativas por crecimiento ganglionar, esplenomegalia (15-16).

Los síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de >10% de peso corporal en 6 meses) se presentan en menos del 10% de los pacientes con linfoma no hodgkin, la presencia de síntomas B es directamente proporcional al estadio de la enfermedad siendo de 8% en aquellos con estadio I, lo cual aumenta hasta un 68% en pacientes con estadio IV (15-16).

La presentación extranodal es frecuente, puede involucrar a cualquier órgano; pero los sitios más frecuentes incluyen médula ósea, piel, tracto gastrointestinal, hueso. Puede existir síndrome de Richter con transformación a una enfermedad más agresiva hasta en un 45% durante el curso clínico (17).

## **8. MARCADORES GENETICOS**

El linfoma folicular se caracteriza por la t (14;18) (q32; q21), así como rearrreglos del gen Bcl2, que se encuentran en menor proporción en el LF grado 3. La t14;18 se presenta hasta en el 90% de los casos, al parecer se presenta en linfocitos B (LB) de memoria. Aunque la t14;18 se puede encontrar en personas sanas, lo que sugiere que se deben adquirir otras alteraciones para desarrollar LF. Alteraciones

del 3q27 y Bcl6 se han reportado hasta en el 5-15% de los casos, en especial en el LF grado 3B. También se ha reportado pérdida del 1p, 6q, 10q y 17p; así como ganancias de los cromosomas 1, 6p, 7, 8, 12q, X y 18q. (21,22)

## 9. ESTADIFICACIÓN

Para la estadificación se utiliza la clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswolds (18). Tabla 3.

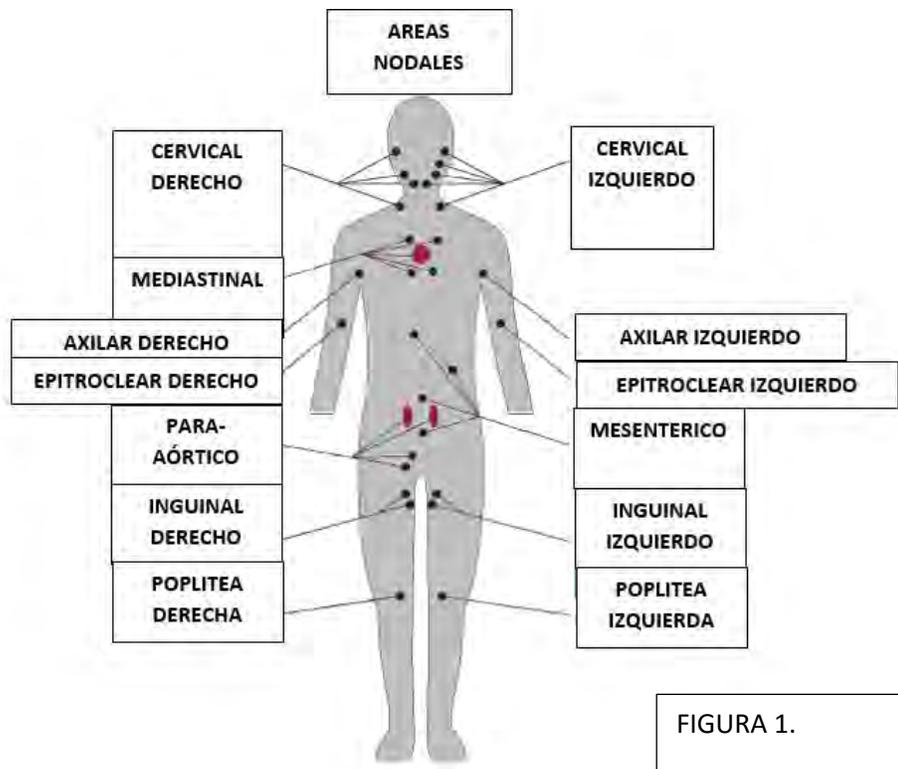
<b>Tabla 3. Clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswolds</b>	
<b>Estadio</b>	
<b>I</b>	Afectación de una única región ganglionar
<b>II</b>	Afectación de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma
<b>III</b>	Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma
<b>IV</b>	Afectación extranodal que no sea E
	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Ausencia de síntomas B</li> <li>B. Síntomas B presentes</li> <li>E. Afectación extranodal por contigüidad</li> </ul>

## 10. PRONOSTICO

El puntaje de IPI es predictivo de supervivencia en linfomas indolentes, aunque al estratificar en pacientes con Linfoma Folicular se observó que la mayoría se encontraba en grupos de riesgo bajo o intermedio bajo, por lo que se desarrolló un índice específico para Linfoma Folicular (FLIPI)

El índice FLIPI (The Follicular Lymphoma International Prognostic Index), tiene 5 factores pronósticos, basado en las características: edad, estadio clínico, número de regiones nodales afectadas (Figura 1), nivel de hemoglobina y deshidrogenasa láctica (DHL); con lo cual se definen 3 grupos (19). (Tabla 4)

<b>Tabla 4. Criterios FLIPI</b>			
<b>Edad</b>		> 60 años	
<b>Estadio Ann Arbor</b>		III o IV	
<b>Hemoglobina</b>		Hb < 12g/dl	
<b>Niveles de DHL</b>		> normal	
<b>Número de sitios nodales</b>		> 4	
<b>Grupo de riesgo acorde a FLIPI</b>			
		5 años SG (%)	10 años SG (%)
<b>Bajo</b>	0-1	90	70.7
<b>Intermedio</b>	2	77.6	51
<b>Alto</b>	$\geq 3$	52.5	35.5



Posterior al inicio de Rituximab dentro del esquema de tratamiento de linfoma folicular se observó que el anterior pronóstico no podía predecir la supervivencia, por lo que se propuso un nuevo índice pronóstico internacional (FLIPI 2) que tomaba en cuenta: beta 2 microglobulina por arriba de lo normal, edad > 60 años, Hb < 12g/dl, Infiltración a MO, diámetro ganglionar >6cm (20). Tabla 5.

<b>Tabla 5. Criterios FLIPI 2</b>	
<b>Edad</b>	> 60 años
<b>Beta 2 microglobulina</b>	> normal
<b>Hemoglobina</b>	Hb < 12g/dl
<b>Estadio</b>	Infiltración de Médula Ósea
<b>Tamaño ganglionar</b>	Máximo diámetro ganglionar > 6cm
<b>Grupo de riesgo acorde a FLIPI2</b>	
<b>Bajo</b>	0-1
<b>Intermedio</b>	2
<b>Alto</b>	$\geq 3$

## **11. TRATAMIENTO**

### **a) ESTADIOS TEMPRANOS**

En los pacientes con linfoma folicular en estadio localizado se recomienda la radioterapia loco-regional.

La etapa limitada (Ann Arbor I o II) del linfoma folicular es poco común, y como resultado, no hay estudios aleatorizados que indiquen la óptima estrategia administrativa. La mayoría de los datos son observacionales estudios antiguos sugirieron que 40% a 50% de los pacientes podrían curarse con radiación externa (XRT) (23)

Un estudio retrospectivo realizado en 177 pacientes con LF tratados con radioterapia aportó datos sobre la tasa de supervivencia en aquellos que fueron irradiados únicamente en un lado del diafragma (tanto campo afecto como extenso) o en ambos lados (irradiación linfoide total [TLI] o irradiación linfoide subtotal [STLI]). La dosis de radioterapia varió desde 35 hasta 50 Gy (24)

En pacientes asintomáticos y sin factores de riesgo o “baja masa tumoral”, en estadio avanzado, se recomienda posponer el tratamiento sistémico hasta progresión de la enfermedad, sobre todo en pacientes ancianos o aquéllos con enfermedades concomitantes. Una estrategia inicial de observación debe ser considerado. Un informe de Stanford de pacientes de estadio I y II que no recibieron

terapia inicial mostró que más de la mitad de los 43 pacientes no requirieron terapia en una mediana de 6 años, y el 85% de los pacientes se encontraban vivos a los 10 años (25)

En un estudio fase III, agregar Rituximab a quimioterapia con CVP (R-CVP n=162) comparado con CVP (n=159) mostro una mejoría importante de supervivencia libre de enfermedad en pacientes no tratados, sin un incremento significativo en toxicidad. Con una media de 53 meses, R-CVP fue asociado con tasas de respuesta mayores (81% Vs 57), Respuesta completa (41% Vs 10%), mediana de progresión (34 meses Vs 15 meses), Supervivencia Global a 4 años (83% Vs 77%). (26)

## **b) ESTADIOS AVANZADOS**

En los pacientes que precisan tratamiento (sintomáticos o con criterios de “alta masa tumoral”), la inmunoterapia o la inmunoquimioterapia con Rituximab es la mejor opción terapéutica; sin embargo, por el momento no está establecido qué régimen de poli-quimioterapia (Ciclofosfamida, Vincristina y prednisona (CVP); CVP y adriamicina (CHOP), o combinaciones con Fludarabina o con Bendamustina) debe acompañar al Rituximab. (27)

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

En un estudio fase III aleatorizado del grupo italiano de linfoma (Italian Lymphoma Group) evaluó la eficacia de tres esquemas de quimioterapia (R-CVP, R-CHOP y R-FM) como primera línea de tratamiento en pacientes con linfoma folicular de estadios avanzados (n=534). El objetivo inicial fue el tiempo a falla de tratamiento, a tres años 46% a R-CVP, 62% para R-CHOP y 59% con R-FM, con una media de seguimiento a 34 meses. La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue de 52% para R-CVP, 68% R-CHOP y 63% R-FM. No se encontraron diferencias significativas en respuesta a tratamiento y respuesta completa. A 3 años la supervivencia global fue de 95% para todos los pacientes. Con respecto a la toxicidad hematológica los que recibieron esquema con R-FM fue mayor, con una tasa de 64%, comparado con 28% R-CVP y 50% de R-CHOP. La incidencia de segundas neoplasias fue muy similar entre los tres esquemas siendo el que mayor incidencia presentó el esquema de R-FM con un 8%. Aunque esto sugiere una mayor ventaja de los esquemas R-CVP y R-CHOP se tiene que individualizar cada paciente. (28)

Entre las posibles quimioterapias a combinar con el Rituximab, hay que destacar la Bendamustina. La eficacia de la combinación Rituximab-Bendamustina (RB) en un estudio en fase II de pacientes con linfoma indolente (un tercio de ellos LF) fue alta, con tasa de RC de 60%, una mediana de SLP de 24 meses y una mediana de SG no alcanzada (29). Los resultados preliminares de un estudio aleatorizado de fase III de tratamiento en primera línea de linfomas indolentes (52% LF) comparando RB frente a R-CHOP han mostrado mayor eficacia de RB con toxicidad menor (30)

La Bendamustina combinada con Rituximab y Bortezomib (BVR) ha sido evaluada en dos estudios fase II en pacientes con linfoma folicular refractario o en recaída. En un estudio de 30 pacientes con linfomas indolentes, BVR fue asociada con una tasa de respuesta del 83% (RC en 52%). La tasa de respuesta fue de 93% en el subgrupo con linfoma folicular y de 75% para el subgrupo con enfermedad refractaria a Rituximab. A 2 años la supervivencia libre de enfermedad fue de 47% y la mediana fue de 22 meses. (31) En otro estudio (VERTICAL) que evaluó una combinación de BVR en pacientes con linfoma folicular refractario (n=73, Alto riesgo FLIPI, 38% dos terapias previas), la tasa de respuesta fue de 88% y respuesta completa de 53%. La mediana de respuesta fue de 12 meses, con respecto a los eventos adversos se reportó en un 34%, siendo el más común mielotoxicidad, fatiga, neuropatía periférica y síntomas gastrointestinales. (32)

### **c) TERAPIA DE MANTENIMIENTO**

#### TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Antes de la era del Rituximab, se habían publicado diferentes estudios sobre el tratamiento de mantenimiento con interferón. Aunque se evidenciaba mayor eficacia terapéutica (33), el mantenimiento con interferón está en desuso en la mayor parte de centros por su elevada toxicidad.

El tratamiento de mantenimiento con Rituximab fue inicialmente evaluado en un ensayo clínico aleatorizado y controlado (34) con pacientes con LF (en primera línea y tras la recaída) en respuesta (RC, RP o enfermedad estable) tras cuatro

dosis de Rituximab. Estos enfermos fueron aleatorizados entre recibir tratamiento de mantenimiento con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses x 4) o abstención terapéutica. Tras una mediana de seguimiento de 35 meses, la SLE fue mejor en los pacientes en tratamiento de mantenimiento con Rituximab.

Se han publicado los resultados del estudio PRIMA que incluye pacientes con LF, registrados en el momento del diagnóstico, con criterios de tratamiento. Los enfermos recibieron alguno de los siguientes regímenes de inmunoterapia de primera línea, R-CHOP, R-CVP, ó R-FCM, siempre con 8 dosis de Rituximab. Aquellos pacientes en RC o RP se aleatorizaron a recibir tratamiento de mantenimiento con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses durante 2 años) frente a observación. Se observó mejora muy significativa tanto de la SLP como de la SLE y de los demás objetivos secundarios frente a la observación (HR 0,55 CI95% 0,44-0,68; p<0.001) (35). Estas diferencias se evidenciaron para todos los grupos de edad, riesgo y respuesta a la inducción. Por el momento, no se han observado diferencias en cuanto a la SG.

## **I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existe evidencia a nivel internacional de que la utilización de Rituximab en primera línea de tratamiento mejora tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad, en México se han realizado varios estudios retrospectivos que contradicen las guías internacionales, siendo los de Avilés, et al (11) y Ruiz-Argüelles et. al (12) los más representativos, aunque la muestra de los anteriores estudios fue pequeña lo cual pudo tener un efecto negativo en el resultado. Es importante conocer si existe un beneficio con la administración de este anticuerpo monoclonal en un centro de referencia, y aún más si existe algún grupo que se beneficie de sobremanera.

En este estudio se pretende evaluar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en la población mexicana. ¿El Rituximab en primera línea o en mantenimiento es de beneficio en el paciente con linfoma folicular?

## II. JUSTIFICACIÓN

El linfoma folicular dentro de las neoplasias de células B maduras representa la segunda variedad en frecuencia, precedida por el Linfoma Difuso de Células Grandes B.

En la era moderna posterior a la introducción de anticuerpos monoclonales, la respuesta completa es más del 90%, con un rango de 20 hasta un 60% que mantienen una supervivencia libre de enfermedad que excede los 4 a 5 años. En el estudio PRIMA se establece la terapia de mantenimiento con Rituximab como nuevo estándar después de tratamientos de primera línea R-QT. Los datos recientes con una mediana de seguimiento a 73 meses muestran que aquellos que recibieron mantenimiento con Rituximab tuvieron una supervivencia libre de enfermedad a 6 años de 59.2% comparada con 42.7% que no recibieron mantenimiento ( $p < 0.0001$ ).

Aunque ya se han descrito a nivel internacional la implicación pronóstica de la utilización de Rituximab en terapia de mantenimiento, en México no existen estudios que avalen esta información.

### **III. OBJETIVOS**

#### **1. Objetivo general:**

Determinar las características de la población con linfoma folicular en un centro de tercer nivel, la experiencia en tratamiento y respuesta con esquemas de primera línea y administración de Rituximab en mantenimiento.

#### **2. Objetivos específicos:**

Evaluar la respuesta al tratamiento con los diferentes esquemas de quimioterapia de primera línea que contengan o no Rituximab.

Determinar si la supervivencia libre de enfermedad tiene relación con la respuesta al tratamiento de primera línea con y sin Rituximab

Determinar si la supervivencia global tiene relación con la respuesta al tratamiento de primera línea con y sin Rituximab.

Determinar los factores de pronóstico adverso que influyen en la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes tratados con quimioterapia de primera línea con y sin Rituximab.

Determinar el impacto de la administración de mantenimiento con Rituximab en la supervivencia libre de enfermedad y global.

#### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio longitudinal retrospectivo, de la población que acude a la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de Linfoma Folicular.

**Diseño del Experimento:** Es un estudio retrospectivo, longitudinal observacional.

**Unidad de Observación:** Población con diagnóstico de Linfoma Folicular que acudió a la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología

**Universo de Trabajo:** El universo de trabajo son 145 pacientes de 29 a 88 años de edad con el diagnóstico de Linfoma Folicular que acudieron al INCAN en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2015

**Cálculo de la muestra:** No fue necesario realizar cálculo de muestra debido a que se trata de un estudio acumulativo en cuanto a pacientes.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años

Diagnóstico de Linfoma Folicular corroborado por estudio de inmunohistopatología y patología

Pacientes del Instituto Nacional de cancerología

Paciente sin tratamiento previo

Pacientes que hayan recibido por lo menos 2 ciclos de tratamiento

### **Criterios de exclusión**

Pacientes menores de 18 años

Pacientes con diagnóstico previo a enero de 2010 o posterior a diciembre de 2015

Pacientes con diagnóstico de Linfoma Folicular que en estudios posteriores se evidencie otro tipo de neoplasia hematológica

Paciente que hayan recibido menos de 2 ciclos de tratamiento.

Pacientes con seguimiento menor a 2 meses y que no sea secundario a toxicidad por quimioterapia.

## **VARIABLES:**

**Edad:** Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.

Variable cuantitativa.

Numérica discreta

**Sexo:** Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.

Variable cualitativa.

Los valores son categorías: Masculino o femenino

**Síntomas B:** Síntomas sistémicos de fiebre, sudores nocturnos, y pérdida de peso. Fiebre: mayor de 38 °C, intermitente de forma variable a intervalos de días o semanas en al menos 1 o 2 semanas antes de remitir. Diaforesis: sudoración, especialmente nocturna. Pérdida de peso no voluntaria de >10% del peso normal en un período de 6 meses o menos.

Variable cualitativa

Categoría nominal dicotómica

**Estadio clínico:** Se refiere a la estadificación de acuerdo a la escala de Ann Arbor modificado por Cotswold

Estadio I: una sola región ganglionar o estructura del sistema linfático.

Estadio II: 2 ó más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (el mediastino se considera como 1 solo sitio, pero las adenopatías hiliares se consideran como bilaterales)

Estadio III: Involucro de 2 ó más regiones a ambos lados del diafragma

Estadio IV: infiltración a 1 ó más sitios extranodales.

Variable cuantitativa

Numérica discreta

**Deshidrogenasa láctica:** Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida: DANH. Normalmente, hay cinco isoenzimas de la deshidrogenasa láctica presentes en células vivas y conformadas por la combinación entre polipéptidos-M y polipéptidos H. El incremento de la DHL refleja varios fenómenos tales como: actividad osteoblástica, hemólisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplásica, etc.

Variable cuantitativa

Numérica discreta

**Beta-2-Microglobulina:** Es un polipéptido de bajo peso molecular (11.800 D). Parte de la beta 2 microglobulina de la superficie celular forma la cadena ligera de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I, presente en la superficie de todas las células nucleadas. Es sintetizada por numerosas células, particularmente linfocitos, y sus concentraciones séricas dependen, fundamentalmente, de la renovación de la membrana celular (tasa de síntesis o de liberación hacia la reserva sérica) y de la velocidad de aclarado, ya que se elimina por filtración glomerular, siendo, posteriormente, reabsorbida y catabolizada en los túbulos renales proximales.

Variable cuantitativa

Numérica discreta

**PET-CT:** Se utilizó para la respuesta utilizando la escala de 5 puntos o CT (PONER LA REVISIÓN DE D.). La respuesta se definió como la tasa de CR y PR. CR requirió una resolución completa de todos los síntomas de la enfermedad, incluyendo hinchazón de los ganglios linfáticos, hepatomegalia y esplenomegalia. Una respuesta metabólica completa incluso con una masa persistente se considera una remisión completa. Un PR requiere una disminución de más del 50% en la suma del producto de los diámetros perpendiculares de hasta seis ganglios representativos o lesiones extranodales. La enfermedad progresiva por criterios de CT sólo requiere un aumento de los PPD de un solo nodo > ó = 50%. (5) OS se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de la muerte debido a cualquier causa o último seguimiento.

Variable cualitativa

**Criterios de Deauville** consisten en una escala de 5 puntos basada en la medición de la intensidad de captación residual y su comparación con valores de referencia como el pool mediastinal y hepático.

### Criterios de Cheson (13)

<b>Criterios de Respuesta para estudios Clínicos LNH (Cheson 2007)</b>				
<b>Respuesta</b>	<b>Definición</b>	<b>Adenomegalias</b>	<b>Hígado, Bazo</b>	<b>Médula Ósea</b>
<b>Respuesta Completa</b>	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	a) Avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento: cualquier ganglio positivo si PET negativo al diagnóstico. b) PET negativo: regresión a lo normal en la TAC	Desaparición de adenomegalias y esplenomegalia o hepatomegalia	Desaparición infiltración inicial; si morfología indeterminada corroborar por inmunohistoquímica negativa
<b>Respuesta Parcial</b>	Regresión de enfermedad medible y No sitios nuevos	> 50% disminución en SPD de los 6 sitios más voluminosos de AT dominantes; no aumento de las otras adenomegalias. a) Avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento; Uno o más PET + previos en sitio previamente involucrado b) Variable avidéz a FDG o PET Negativo; regresión en TAC	> 50% disminución en SPD de ganglios (para un solo ganglio en su diámetro transversal mayor); no aumento en tamaño de bazo e hígado	Irrelevante si fue positiva previo a Tratamiento; se debe especificar el tipo celular.
<b>Enfermedad Estable</b>	Falla para lograr RC/RP o EP	a) Avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento; PET positivo sitios previos de AT y no sitios nuevos en TAC o PET b) Variable avidéz a FDG o PET Negativo; no cambios en tamaño de lesiones previas en TAC		
<b>Enfermedad en recaída o Progresión EP</b>	Cualquier lesión nueva o incremento > 50% del nadir de los sitios previamente involucrados	Aparición de nuevas lesiones > 1.5cm en cualquier diámetro, > 50% incremento en SPD de más de 1 ganglio, > 50% de incremento en el diámetro mayor de un ganglio previamente identificado >1cm en su diámetro más pequeño Lesiones PET positivas si tiene linfoma con avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento	> 50% incremento del nadir en SPD de cualquier lesión previa	Involucro nuevo o recurrente

**Abreviaturas:** AT: Actividad tumoral linfoma; RC: Remisión Completa; RP: Remisión Parcial; EE: Enfermedad Estable; EP: Enfermedad Progresiva; FDG: Fluorodeoxiglucosa; PET: Tomografía por emisión de positrones; TAC: Tomografía axial computarizada; SPD: Suma del producto de los diámetros

**Bruce D. Cheson. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:579-586.**

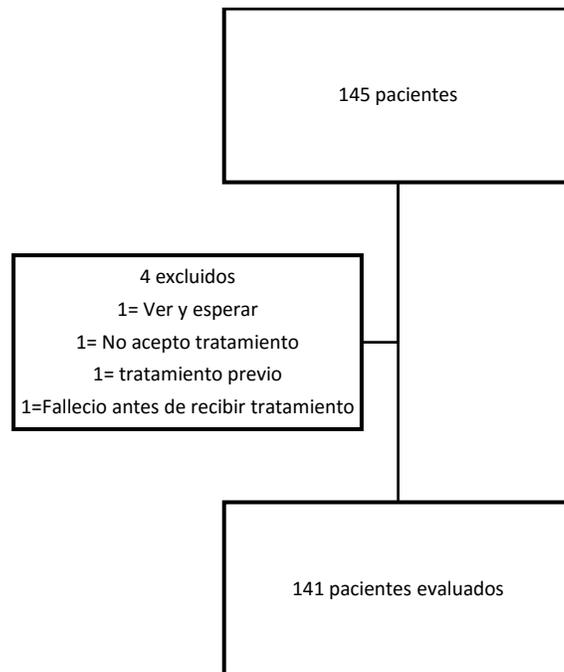
**Supervivencia:** Se tomó como fecha basal el diagnóstico histológico. La supervivencia libre de progresión (PFS) se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión tumoral o recaída, muerte o último seguimiento. La supervivencia global se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recaída, muerte o último seguimiento.

## **V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Las variables clínicas se tabularon y se utilizaron medidas centrales: media, mediana y desviación estándar para aquéllas numéricas continuas. Se compararon por chi cuadrada. Las curvas de supervivencia se generaron por el método de Kaplan- Meier. Se realizó análisis univariado y de regresión de Cox para evaluar los factores que influyeron en respuesta, supervivencia libre de enfermedad y global; se expresaron como razón de riesgo (HR) de OS como criterio de valoración primario. Las curvas de supervivencia se generaron por el Kaplan-Meier. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS v.22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

## VI. RESULTADOS:

Se analizaron 145 pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2010 con diagnóstico de Linfoma Folicular. Fueron eliminados 4 pacientes de acuerdo a los criterios de exclusión (No recibieron ningún esquema de tratamiento). Figura 1.



## CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

De los 145 pacientes el 52.4% (n=76) fue de género femenino con una edad promedio de 54 años (25 a 88 años). Con respecto a las características histopatológicas el Grado 1 fue el más frecuente con un 42.8% (n=62), el grado 2 corresponde a un 34.5% (n=50), el grado 3a corresponde a 17.9% (n=26) y finalmente el grado 3b corresponde a un 4.8% (n=7). Con respecto al estadio clínico lo más frecuente fue que se presentara en estadios avanzados (III-IV) que corresponde a un 87% (n=126). La infiltración a médula ósea se encontró en un 63.4% (n=92). Los síntomas B se presentaron solo en el 20.7 % (n=30). La enfermedad voluminosa se encontró presente en un 43.4 % (n=63). Los niveles de hemoglobina fueron >12g/dl en un 85.5% (n=124). Se observaron niveles normales de DHL en un 70.3% (n=102). La Beta2Microglobulina fue normal en un 57.9% (n=84). El número de sitios nodales mayor a 4 se observó en un 71% (n=103) (Tabla 1.1).

**TABLA 1.1**

<b>CARACTERISTICAS</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>MASCULINO</b>	69	47.6 %
<b>FEMENINO</b>	76	52.4 %
<b>EDAD X +/- SD (RANGO)</b>	54 +/- (25-88 años)	
<b>GRADO</b>		
<b>1</b>	62	42.8 %
<b>2</b>	50	34.5 %
<b>3<sup>a</sup></b>	26	17.9 %
<b>3B</b>	7	4.8 %
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>		
<b>I -II</b>	19	13 %
<b>III – IV</b>	126	87%
<b>INFILTRACIÓN A MO</b>		
<b>SI</b>	92	63.4
<b>NO</b>	53	36.6
<b>TAMAÑO DE GANGLIO</b>		
<b>&lt;6 CM</b>	77	53.1
<b>&gt;6 CM</b>	63	43.4
<b>NA</b>	5	3.5
<b>SÍNTOMAS B</b>		
<b>SÍ</b>	30	20.7
<b>NO</b>	115	79.3
<b>HEMOGLOBINA</b>		
<b>&gt;12</b>	124	85.5 %
<b>&lt;12</b>	21	14.5
<b>DHL</b>		
<b>NORMAL</b>	102	70.3 %
<b>ALTA</b>	43	29.7 %
<b>SITIOS NODALES</b>		
<b>&lt;4</b>	41	28.3
<b>&gt;4</b>	103	71.0
<b>NA</b>	1	0.7

<b>BETA 2 MICROGLOBULINA</b>		
<b>NORMAL</b>	84	57.9
<b>ALTA</b>	57	37.3
<b>NA</b>	4	2.8

Al comparar los valores séricos de la Biometría Hemática se encontró que la media de Hemoglobina fue de  $14.09 \pm 2.37$  (6.2 – 18.9), la media de leucocitos fue de  $11,500 \pm 28,480$  (500 – 245,000), la media de neutrófilos  $5,190 \pm 8,640$  (200-106,000), y la media de plaquetas fue de  $268,680 \pm 114,183$  (31,000-751,000) Tabla 1.2.

<b>Tabla 1.2 BIOMETRIA HEMATICA</b>					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dl)	145	6,20	18,90	14,0986	2,37446
Leucocitos (miles/mm3)	145	,50	245,00	11,5841	28,48125
Neutrófilos (miles/mm3)	145	,20	106,00	5,1952	8,64868
Linfocitos (miles/mm3)	145	,30	200,00	5,3331	21,29823
Plaquetas (miles/mm3)	145	31	751	268,68	114,183

Dentro de los parámetros evaluados, la media  $\pm 132.435SD$  de DHL fue de 202.18 (110-1175), la media  $\pm 2.2SD$  de la Beta2Microglobulina fue de 3.01 (0.1-16.8), la media  $\pm .46SD$  de Creatinina fue de .9 (.29-4.59), la media  $\pm 2.6SD$  de ácido úrico fue de 6.43 (2.5-18.3). Finalmente se valoró la función cardiaca realizando MUGA (Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple) donde la media  $\pm 11.28SD$  fue de 59.85 (45-76.2) Tabla 1.3.

<b>Tabla 1.3 EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE DE EXTENSIÓN</b>					
	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
LDH (UI/L)	145	110	1175	202,18	132,435
B2M (UI/L)	143	,01	16,80	3,0190	2,23892
Creatinina (mg/dL)	145	,29	4,59	,9001	,46725
Ácido úrico (mg/dL)	145	2,50	18,30	6,4310	2,60655
MUGA (%)	143	45,00	76,20	59,8559	11,28482

## TRATAMIENTO

Se utilizaron diferentes esquemas de quimioterapia:

Esquemas con Rituximab:

R-CHOP:

Rituximab se administró a 375 mg / m<sup>2</sup> el día 1, Ciclofosfamida 750 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Doxorubicina 50 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Vincristina 1,4 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5

R-COP

Rituximab se administró a 375 mg / m<sup>2</sup> el día 1, Ciclofosfamida 750 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Vincristina 1,4 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5

R-Bendamustina

Rituximab se administró a 375 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Bendamustina 90 mg / m<sup>2</sup> los días +1 y +2

R- CVP

Rituximab se administró a 375 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Ciclofosfamida 750 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Vincristina 1,4 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5

Esquemas sin Rituximab:

CHOP:

Ciclofosfamida 750 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Doxorrubicina 50 mg / 2 el día +1, Vincristina 1,4 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5

CNOP

Mitoxantrona 10 mg / m<sup>2</sup>, Ciclofosfamida 750 mg / m<sup>2</sup>, Vincristina 1,4 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5

Clorambucil / Prednisona

Clorambucil a 0,1 mg / kg del día +1 al +5 y prednisona a 100 mg del día +1 al +5

Fludarabina

Fludarabina 25 mg / m<sup>2</sup> del día +1 al +3

ESHAP alternado con CHOP-Bleo

Ciclofosfamida 750 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Doxorrubicina 50 mg / 2 el día +1, Vincristina 1,4 mg / m<sup>2</sup> el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Para el tratamiento de primera línea se utilizaron varios esquemas de quimioterapia; en total 141 pacientes recibieron algún esquema de quimioterapia y 4 fueron excluidos. El esquema R-CHOP fue el más utilizado, con una n=117 que equivale al 80.7%, se enlistaran en orden decreciente los esquemas y su frecuencia de utilización; R-COP fue administrado en un 5.5% (n=, el esquema CHOP fue administrado en un 4.8%(n=7), el siguiente en frecuencia fue R-CVP con un porcentaje de 2.7% (n=4); los esquemas CNOP, Clorambucil/Prednisona, Fludarabina, ESHAP/CHOP-Bleomicina y R-Bendamustina fueron utilizados en 0.7% (n=1) cada uno de forma respectiva. Tabla 1.4

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
R-CHOP	117	80,7
CNOP	1	,7
R-COP	8	5.5
R-CVP	4	2.7
CHOP	7	4.8
Clorambucil / prednisona	1	,7
Fludarabina	1	,7
ESHAP/CHOP-Bleo	1	,7
Ninguno	4	2,7
Rituximab / Bendamustina	1	,7
Total	n= 145	100%

## ESQUEMAS DE PRIMERA LINEA CON Y SIN RITUXIMAB

En el tratamiento de primera línea en total 92.19% (130) recibieron algún esquema con Rituximab y 7.81% (11) recibieron esquema sin administración de Rituximab, Tabla 1.5.

<b>Tabla 1.5 Esquemas de primera línea con y sin Rituximab</b>		
Rituximab	Total (n)	Porcentaje (%)
No	11	92.19
Si	130	7.81
Global	n=141	100%

En la tabla 1.6 se describen las razones por las cuales no se utilizó Rituximab en primera línea de tratamiento:

<b>Tabla 1.6 Razones no utilización de Rituximab</b>
<b>Virus de Hepatitis C (2)</b>
<b>Virus de Hepatitis B (1)</b>
<b>Virus de Inmunodeficiencia Humana CD4 &lt; 100 (2)</b>
<b>Hipersensibilidad en primera administración y posterior rechazo por parte del paciente (4)</b>
<b>Insuficiencia Cardíaca Congestiva (2)</b>

## ESQUEMAS DE PRIMERA LINEA SEGÚN ESTADIO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes con Estadios clínicos avanzados (III-IV) fueron manejados en primera línea de tratamiento con esquema R-CHOP 86.89% (n=126, Tabla 1.7).

		Estadio				Total % (n)
		I % (n)	II % (n)	III % (n)	IV % (n)	
Primera Línea	R-CHOP	0.85 (n=1)	7.69 (n=9)	36.75 (n=43)	54.70 (n=64)	100 % (n=117)
	CNOP	0	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
	R-COP	25 (n=2)	12.5 (n=1)	25 (n=2)	37.5 (n=3)	100% (n=8)
	R-CVP	25 (n=1)	0	50 (n=2)	25 (n=1)	100% (n=4)
	CHOP	14.2 (n=1)	28.5 (n=2)	28.5 (n=2)	28.5 (n=2)	100% (n=7)
	Clorambucil / Prednisona	0	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
	Fludarabina	0	100 (n=1)	0	0	100% (n=1)
	ESHAP/CHOP- Bleomicina	0	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
	Ninguno	25 (n=1)	0	25 (n=1)	50 (n=2)	100% (n=4)
	Rituximab/ Bendamustina	0	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
Total		4.13% (n=6)	8.96 (n=13)	<b>34.48</b> <b>(n=50)</b>	<b>52.45</b> <b>(n=76)</b>	100% (n=145)

## RESPUESTA A ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Se valoró la respuesta según el esquema de quimioterapia de primera línea, y se observó lo siguiente, Tabla 1.8:

Esquema R-CHOP (n=117); Respuesta completa 74.35% (n=87), Respuesta parcial 12.82% (n= 15), Enfermedad estable 2.56% (n=3), Progresión de la enfermedad 4.2% (n=5) y No valorable 5.98% (n=7)

Esquema CNOP (n=1); Respuesta completa 0%(n=0), Respuesta parcial 100% (n=1), Enfermedad estable 0% (n=0), Progresión de la enfermedad 0%(n=1) y No valorable 0% (n=0)

Esquema R-COP (n=8); Respuesta completa 87.5% (n=7), Respuesta parcial 0% (n=0), Enfermedad estable 12.5% (n=1), Progresión de la enfermedad 0%(n=0) y No valorable0% (n=0)

Esquema R-CVP (n=4); Respuesta completa 50% (n=2), Respuesta parcial 50% (n=2), Enfermedad estable 0% (n=0), Progresión de la enfermedad 0%(n=0) y No valorable 0% (n=0)

Esquema CHOP (n=7); Respuesta completa 57.14% (n=4), Respuesta parcial 42.86% (n=3), Enfermedad estable 0%(n=0), Progresión de la enfermedad 0%(n=0) y No valorable 0% (n=0)

Esquema Clorambucil/Prednisona (n=1); Respuesta completa 0%(n=0), Respuesta parcial 0% (n=0), Enfermedad estable 0% (n=0), Progresión de la

enfermedad 0% (n=0) y No valorable 10% (n=1)

Esquema Fludarabina (n=1); Respuesta completa 100% (n=1), Respuesta parcial 0% (n=0), Enfermedad estable 0% (n=0), Progresión de la enfermedad 0% (n=0) y No valorable 0% (n=0)

Esquema ESHAP/CHOP-Bleomicina(n=1); Respuesta completa 100% (n=1), Respuesta parcial 0% (n=0), Enfermedad estable 0% (n=0), Progresión de la enfermedad 0% (n=0) y No valorable 0% (n=0)

Esquema R-Bendamustina(n=1); Respuesta completa 0% (n=0), Respuesta parcial 0% (n=0), Enfermedad estable 0% (n=0), Progresión de la enfermedad 0% (n=0) y No valorable 100% (n=1)

Se observó una respuesta completa de 70.34% (n=102) independientemente del esquema utilizado.

Del total de pacientes un 8.96% (n=13) no fueron valorables por pérdida de seguimiento (n=4), suspensión de tratamiento (n=3) y no tener estudios de seguimiento para valorar estado de respuesta (n=6).

**Tabla 1.8 Respuesta según esquema de tratamiento**

		Respuesta					Total % (n)
		Respuesta Completa % (n)	Respuesta Parcial % (n)	Enfermedad Estable % (n)	Progresión de la Enfermedad % (n)	No valorable % (n)	
P ri m er a lí n e a	R-CHOP	74.35 (n=87)	12.82 (n=15)	2.56 (n=3)	4.2 (n=5)	5.98 (n=7)	100% (n=117)
	CNOP	0	100 (n=1)	0	0	0	100% (n=1)
	R-COP	87.5 (n=7)	0	12.5 (n=1)	0	0	100% (n=8)
	R-CVP	50 (n=2)	50 (n=2)	0	0	0	100% (n=4)
	CHOP	57.14 (n=4)	42.86 (n=3)	0	0	0	100% (n=7)
	Clorambucil / prednisona	0	0	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
	Fludarabina	100 (n=1)	0	0	0	0	100% (n=1)
	ESHAP/CHO P-Bleo	100 (n=1)	0	0	0	0	100% (n=1)
	Ninguno	0	0	0	0	100 (n=4)	100% (n=4)
	Rituximab/Be ndamustina	0	0	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
<b>Total</b>	<b>70.34 (n=102)</b>	<b>14.48 (n=21)</b>	<b>2.75 (n=4)</b>	<b>3.44 (n=5)</b>	<b>8.96 (n=13)</b>	<b>100% (n=145)</b>	

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>			
	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	59,712 <sup>a</sup>	40	<b>,023</b>
Razón de verosimilitud	36,619	40	,623
Asociación lineal por lineal	3,994	1	,046
N de casos válidos	143		
a. 51 casillas (92.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .03.			

## **MANTENIMIENTO**

Los pacientes fueron divididos en dos brazos; en el brazo A 35.17% (n=51) se agruparon a los que no recibieron mantenimiento con Rituximab y en el brazo B 62.06% (n=90) a los que recibieron mantenimiento con Rituximab. No se incluyeron a los pacientes que fueron excluidos del estudio, Tabla 1.9.

El esquema más utilizado fue R-CHOP; en este grupo la mayoría recibió mantenimiento con Rituximab 68.68% (n=80), contra un 31.62% (n=37) que no recibió mantenimiento.

Con respecto a los otros esquemas de quimioterapia los pacientes a los que se administró mantenimiento con Rituximab; R-COP un total de 37.5%(n=3), R-CVP 75% (n=3), CHOP 42.86% (n=3).

<b>Tabla 1.9 Esquemas de quimioterapia con y sin mantenimiento</b>					
		Mantenimiento			Total % (n)
		No (A) % (n)	Si (B) % (n)	No aplica % (n)	
Primera línea	R-CHOP	31.62 (n=37)	68.68 (n=80)	0	100% (n=117)
	CNOP	100 (n=1)	0	0	100% (n=1)
	R-COP	62.5 (n=5)	37.5 (n=3)	0	100 (n=8)
	R-CVP	25 (n=1)	75 (n=3)	0	100% (n=4)
	CHOP	57.14 (n=4)	42.86 (n=3)	0	100% (n=7)
	Clorambucil / prednisona	100 (n=1)	0	0	100% (n=1)
	Fludarabina	0	100 (n=1)	0	100% (n=1)
	ESHAP/CHOP- Bleo	100 (n=1)	0	0	100% (n=1)
	Rituximab/Bendam ustina	100 (n=1)	0	0	100% (n=1)
	Ninguno	0	0	100 (n=4)	100% (n=4)
Total		35.17 (n=51)	62.06 (n=90)	2.77 (n=4)	100% 145

## **RECAIDA, SEGÚN ESQUEMA DE PRIMERA LINEA.**

Se evaluó la recaída según el esquema de primera línea. Tabla 2.

Los pacientes que recibieron R-CHOP tuvieron una tasa de recaída de 14.52% (N=17), con respecto a los demás esquemas de manejo de primera línea los que recibieron CNOP, Fludarabina y ESHAP/CHOP-Bleo recayeron en un 100%.

Los pacientes que recibieron R-COP, R-CVP no presentaron recaída siendo esta del 0%.

De los 91 pacientes que no presentaron recaída, 97.80% (n=89) pertenecían al grupo que recibió Rituximab, contra un 2.2% (n=2). Esto fue estadísticamente Significativo, en contra de los que no recibieron Rituximab con un Chi-cuadrado de Pearson .001

**Tabla 2. Recaída según esquema de primera línea**

Recuento					
		Recaída			Total 5 (n)
		No % (n)	Si % (n)	No valorable % (n)	
Primera línea	R-CHOP	68.37 (n=80)	14.52 (n=17)	17.09 (n=20)	100% (n=117)
	CNOP	0	100 (n=1)	0	100% (n=1)
	R-COP	75 (n=6)	0	25 (n=2)	100% (n=8)
	Cuidados Paliativos	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
	R-CVP	75 (n=3)	0	25 (n=1)	100% (n=4)
	CHOP	20 (n=1)	80 (n=4)	0	100% (n=5)
	Clorambucil / prednisona	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
	Fludarabina	0	100 (n=1)	0	100% (n=1)
	ESHAP/CHOP- Bleo	0	100 (n=1)	0	100% (n=1)
	ninguno	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
	Rituximab/Benda mustina	0	0	100 (n=1)	100% (n=1)
<b>Total</b>	<b>64.53 (n=91)</b>	<b>17.02 (n=24)</b>	<b>18.45 (n=26)</b>	<b>100% (n=141)</b>	

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	45,888 <sup>a</sup>	20	<b>,001</b>
Razón de verosimilitud	37,040	20	,012
Asociación lineal por lineal	2,963	1	,085
N de casos válidos	141		
a. 29 casillas (87.9%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .17.			

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La supervivencia global a 5 años fue de 78%, con una media de supervivencia a 90 meses. Tabla 2.1, Figura 2.

**Tabla 2.1 Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Media		Mediana					
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
77,880	3,293	71,425	84,335	94,029	20,953	52,961	135,097

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

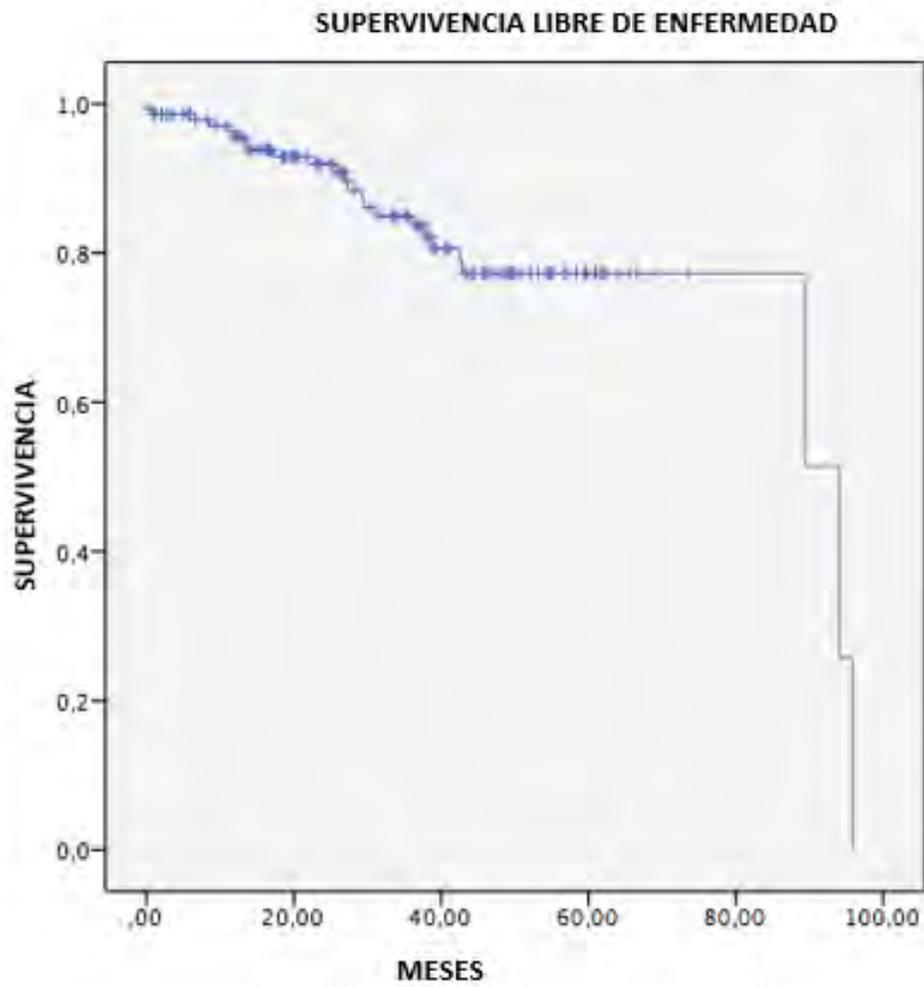


Figura 2.

## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD; ESQUEMAS CON Y SIN RITUXIMAB

La supervivencia libre de enfermedad fue de 86.9 % para el grupo de esquemas con administración de Rituximab y de 45.4 % para el grupo que no recibió manejo con Rituximab. La relación del porcentaje de supervivencia libre de enfermedad se aprecia en la figura 2.2, con un Long Rank  $p = 0.001$

Tabla 2.2 Supervivencia libre de enfermedad, esquemas con y sin Rituximab					
Rituximab	N total	N de eventos	Censurado		"p"
			N	Porcentaje	
No	11	6	5	45.4%	,001
Si	130	17	113	86,9%	
Global	141	24	117	83,0%	

En los pacientes que no recibieron esquemas con Rituximab se observó una mediana de seguimiento a 36 meses, mientras que en los pacientes que recibieron manejo con Rituximab a 90 meses. Figura 3.

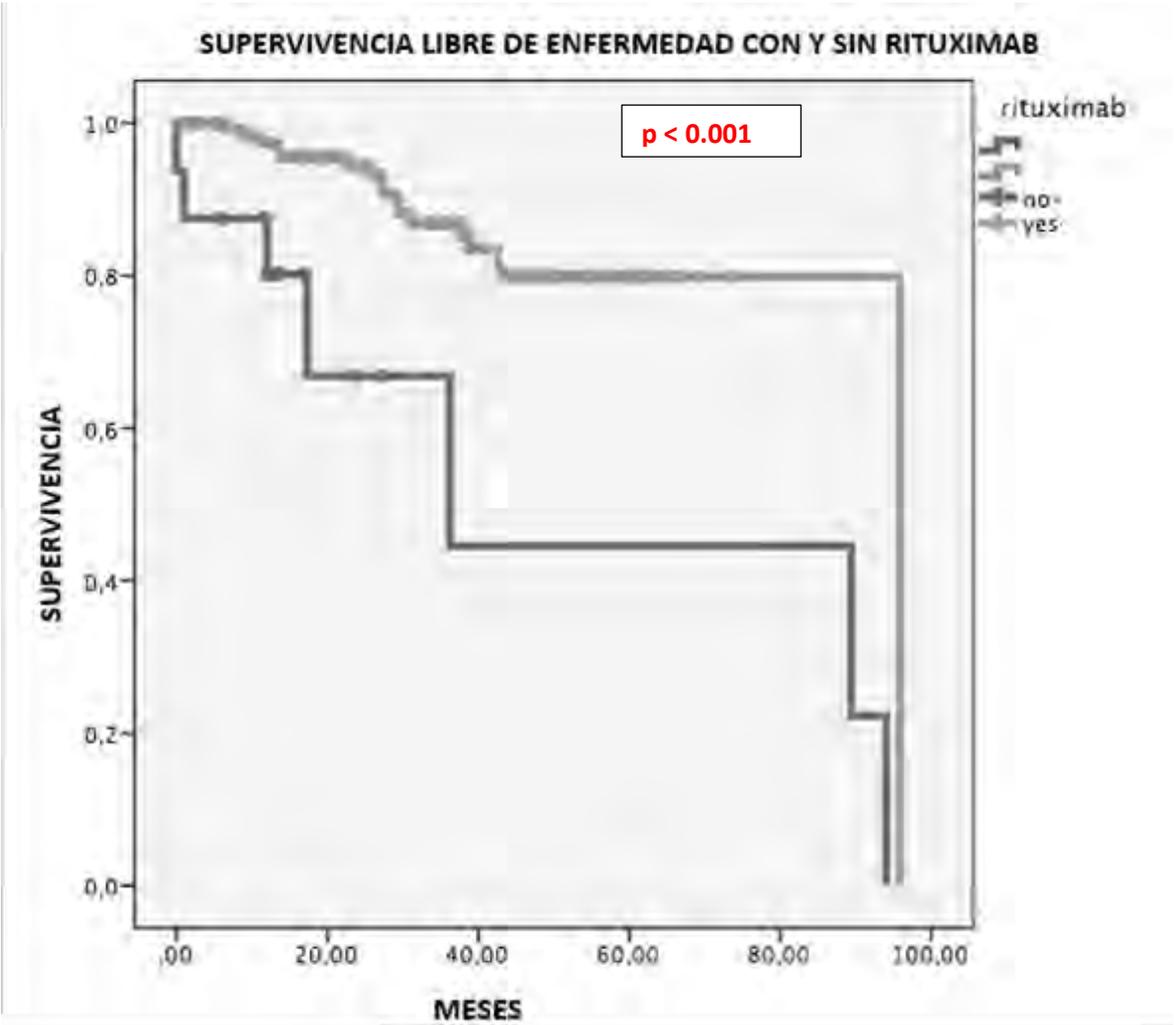


Figura 3

## ANALISIS DE REGRESION DE COX PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

En el análisis de regresión de Cox para los datos de supervivencia libre de enfermedad, resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) el estadio clínico, el número de sitios nodales, la administración de Rituximab en esquemas de quimioterapia en primera línea, y la administración de Rituximab en terapia de mantenimiento.

ANALISIS DE REGRESION DE COX PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD				
	HR	95.0% CI para HR		p-valor
		Inferior	Superior	
Grado	,604	,336	1,085	,092
Estadio	<b>5,133</b>	<b>1,781</b>	<b>14,791</b>	<b>,002</b>
Hemoglobina2	,529	,152	1,844	,318
LDH2	,431	,127	1,469	,179
Sitiosnodales2	<b>14,677</b>	<b>1,649</b>	<b>130,625</b>	<b>,016</b>
B2M2	1,142	,492	2,651	,758
Ganglios2	,492	,163	1,487	,209
t1418	2,186	,968	4,937	,060
Rituximab	<b>,042</b>	<b>,010</b>	<b>,183</b>	<b>,000</b>
Mantenimiento	<b>,397</b>	<b>,152</b>	<b>1,033</b>	<b>,058</b>

## SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Se valoró la supervivencia global a 125 meses siendo esta del 84%, sin alcanzar aun la media de seguimiento. Figura 4. Tabla 2.3

Tabla 2.3. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia							
Media				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
124,039	3,795	116,601	131,477	.	.	.	.
a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado. b.							

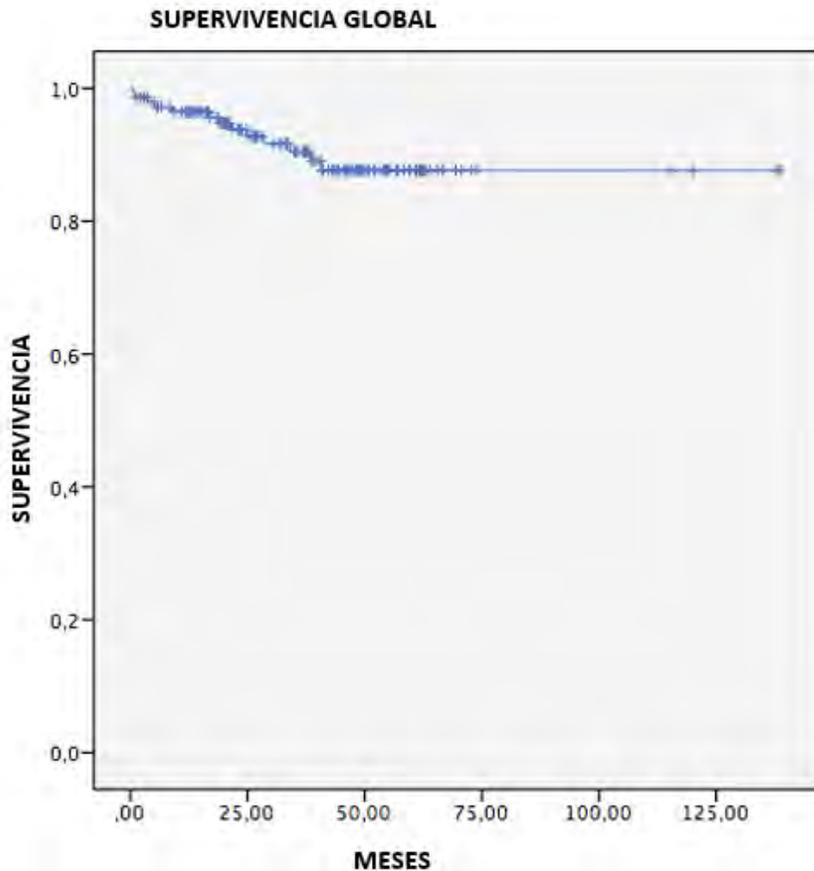


Figura 4.

#### **SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PRIMERA LINEA CON Y SIN RITUXIMAB**

La supervivencia a 100 meses de seguimiento fue de 72.72 % en el grupo de primera línea sin administración de Rituximab y de 93.07 % en el grupo de primera línea con administración de Rituximab. La supervivencia global fue de 90.78 %. Se obtuvo  $p = 0.87$  en la comparación global. Tabla 2.4. Figura 5.

<b>Tabla 2.4 Resumen de procesamiento de casos</b>				
Rituximab	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
No	11	3	8	72.72%
Si	130	9	121	93.07%
Global	141	12	128	90.78%

<b>Comparaciones globales</b>			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,935	1	,087
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Rituximab.			

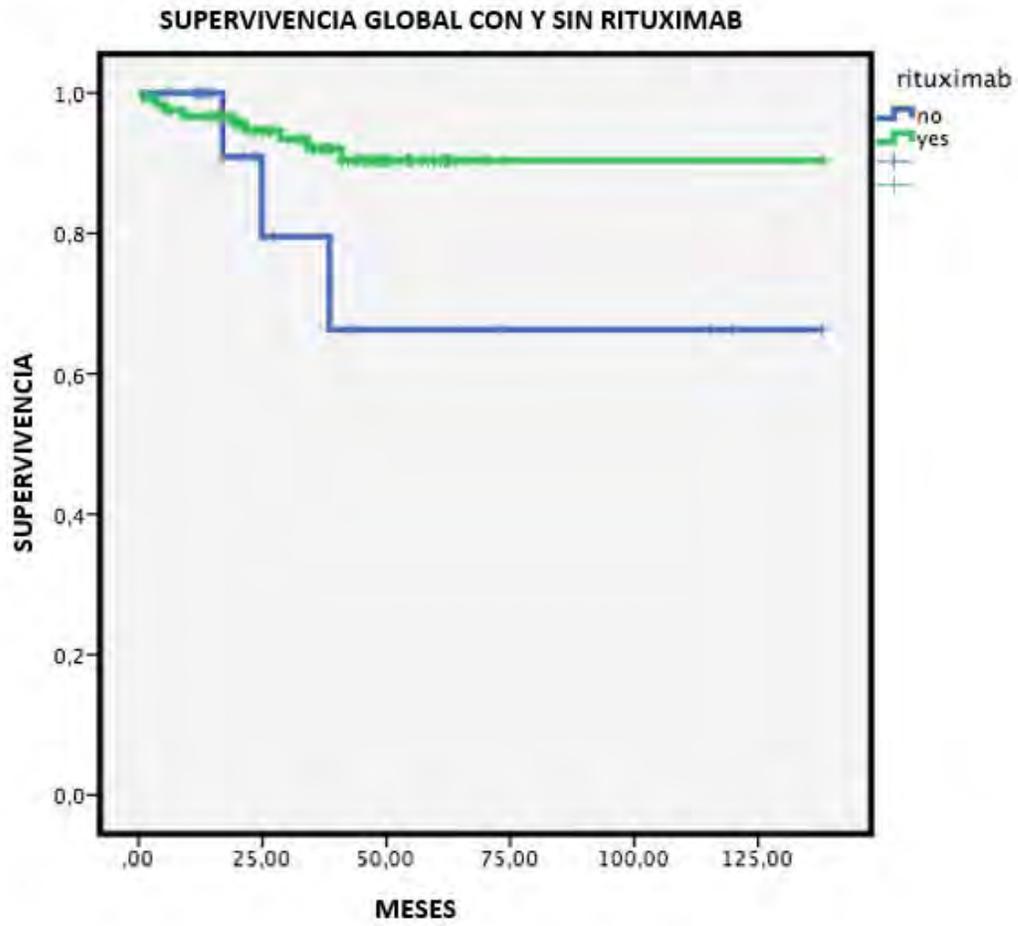


Figura 5.

## SUPERVIVENCIA GLOBAL EN MANTENIMIENTO:

La supervivencia a 75 meses de seguimiento fue de 79.76 % en el grupo de mantenimiento sin administración de Rituximab y de 97.7 % en el grupo de mantenimiento con administración de Rituximab. La supervivencia global fue de 91.5%. Se obtuvo  $p < 0.001$  en la comparación global. Tabla 2.5. Figura 6.

Tabla 2.5 Resumen de procesamiento de casos					
Mantenimiento	N total	N de eventos	Censurado		"g"
			N	Porcentaje	
No	49	10	39	79,6%	,001
Si	87	2	85	97,7%	
No aplica	6	0	6	100,0%	
Global	142	12	130	91,5%	

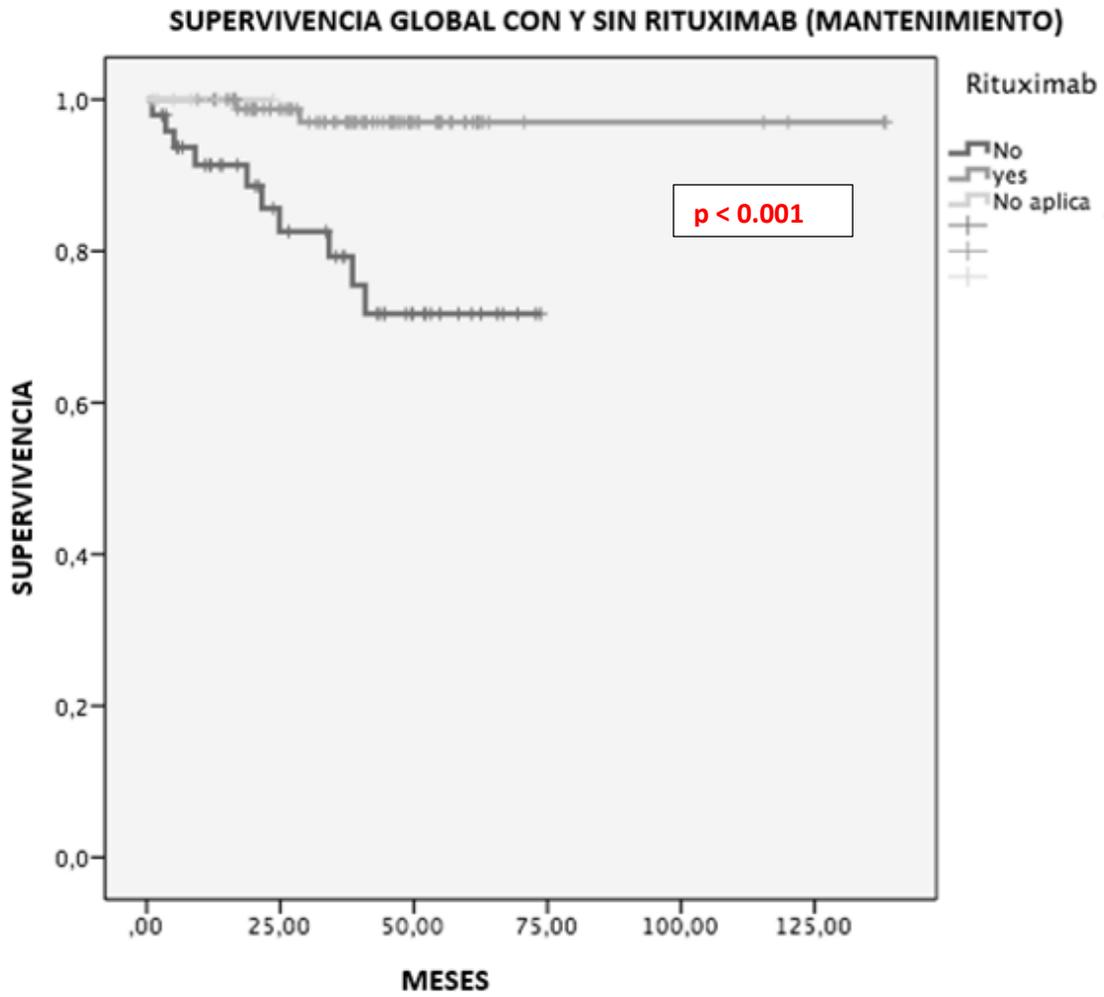


Figura 6.

## ANALISIS DE REGRESION DE COX PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL

En el análisis de regresión de Cox para los datos de supervivencia global, resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) el grado, los niveles elevados de Beta2Microglobulina y la administración de Rituximab en terapia de mantenimiento.

ANALISIS DE REGRESION DE COX PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL				
	HR	95.0% CI para HR		"p"
		Inferior	Superior	
Grado	2,520	1,208	5,257	,014
Estadio	2,243	,599	8,391	,230
Hemoglobina2	,370	,039	3,549	,389
LDH2	1,534	,279	8,443	,623
Sitiosnodales2	,673	,140	3,241	,621
B2M2	1,598	1,151	2,218	,005
Ganglios2	3,849	,731	20,266	,112
t1418	1,729	,473	6,316	,407
Rituximab	,151	,018	1,278	,083
Mantenimiento	,045	,006	,337	,003

## VII. DISCUSIÓN

El linfoma folicular es un linfoma considerado indolente que no tiene predominio de género (36), lo cual es acorde a las características de nuestra población de estudio con una relación hombre: mujer de 1:1.1, aunque en estudios de población mexicana según Avilés et, al donde se mostró un leve predominio por el género femenino 1:1.3 (H:M). Con respecto a la edad la mediana de presentación era similar a la literatura internacional y nacional, con una media de 54 años (36,37).

En el presente estudio se confirmó que ante la evolución indolente la mayoría de los casos se presentan en estadios avanzados en un 87% (36). Impresiona una infiltración en medula ósea del 63.4% lo cual es superior a la frecuencia encontrada según las guías australianas (38) que lo ubican en una proporción menor al 10%.

Al evaluar la respuesta de los esquemas quimioterapéuticos de primera línea se observó que aquellos que recibieron algún esquema con Rituximab presentaron una respuesta completa de 73.84% contra un 45.45% de los que no utilizaron Rituximab lo cual es muy similar a estudios internacionales, si hacemos la comparación con otros estudios que utilizaron Rituximab dentro de sus esquemas iniciales la respuesta que vemos es muy similar a varios estudios internacionales, como por ejemplo los de Marcus et, al (39,40) donde la respuesta completa fue de 81% en pacientes que se anexo Rituximab al manejo Vs 57% en los que no recibieron Rituximab, Herold et. al (41) con respuestas de 92% vs 75%, Hiddeman et al (42) con una respuesta de 96%

contra 90%, estos cuatro estudios aleatorizados evaluaron la eficacia de la adición de Rituximab a diferentes esquemas de quimioterapia para LF avanzado en el tratamiento de primera línea mostrando una clara superioridad en todos los estudios en la tasa de respuesta completa. Esto es contrario al estudio nacional de Avilés et al ( ) donde las tasas de respuesta fueron del 83% vs 85% que no confería ningún beneficio a la población mexicana tras la administración de Rituximab. (11,12)

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad en primera línea de tratamiento fue de 86.9 % para el grupo de esquemas con administración de Rituximab y de 45.4 % para el grupo que no recibió manejo con Rituximab. En los pacientes que no recibieron esquemas con Rituximab se observó una mediana de seguimiento a 36 meses, mientras que en los pacientes que recibieron manejo con Rituximab a 90 meses de seguimiento no se ha alcanzado la mediana. La supervivencia global a 100 meses de seguimiento fue de 72.72 % en el grupo de primera línea sin administración de Rituximab y de 93.07 % en el grupo de primera línea con administración de Rituximab. Si comparamos los estudios previos vemos que, en el Marcus R, 2008 se encontró una mediana de tiempo al fallo del tratamiento de 7 meses en el esquema CVP Vs 27 meses en el esquema R-CVP, con una supervivencia global a 4 años CVP 77%, Vs R-CVP del 83%. En el de Herold M, la mediana de supervivencia libre de evento y supervivencia libre de progresión fueron significativamente más prolongado en el brazo de R-CMP que en el de MCP. Hiddeman W (2005) obtuvo una tasa de respuesta global RCHOP 96% Vs

CHOP 90%, con una reducción del riesgo al fallo del tratamiento por 60% y prolongación significativa del tiempo al fallo del tratamiento en el grupo de R-CHOP  $p < 0.001$ . Estos datos demuestran que el tratamiento de primera línea con Rituximab-QT tiene un impacto positivo para la población mexicana por lo que es indispensable su utilización. (39,40,41,42)

Otro aspecto a evaluar fue la supervivencia global en mantenimiento con Rituximab la cual a 75 meses de seguimiento fue de 79.76 % en el grupo de mantenimiento sin administración de Rituximab y de 97.7 % en el grupo de mantenimiento con administración de Rituximab. La supervivencia global fue de 91.5 % combinando ambos subgrupos.

El tratamiento de mantenimiento con Rituximab se valoró de forma inicial en un ensayo clínico aleatorizado y controlado por Ghilmini M et al (45) en el 2004 con pacientes con linfoma folicular que hubieran alcanzado respuesta completa, parcial o bien enfermedad estable posterior a cuatro dosis de Rituximab, fueron aleatorizados entre recibir tratamiento de mantenimiento con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses x 4 dosis) u observación, con una mediana de seguimiento de 35 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue mejor en los pacientes en tratamiento de mantenimiento con Rituximab. Otro estudio pivote en este ámbito es el estudio PRIMA que incluye pacientes con diagnóstico de linfoma folicular estos pacientes recibieron alguno de los siguientes esquemas de primera línea, R-CHOP, R-CVP, ó R-FCM, con administración de 8 dosis de Rituximab, en los pacientes que alcanzaron respuesta completa o respuesta parcial se aleatorizaron a recibir tratamiento

de mantenimiento con Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> cada 2 meses durante 2 años) frente a observación. La respuesta final de este estudio mostro que existía una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad. Lo interesante es que no se había observado diferencia con respecto a la sobrevida global lo cual difiere con nuestro estudio que mostro una superioridad en el subgrupo que utilizo Rituximab como mantenimiento, a nivel nacional no existe un estudio que evalué la sobrevida global en mantenimiento por lo que al tener evidencia significativa en la mejoría de la supervivencia global es de vital importancia administrar Rituximab como mantenimiento en pacientes con linfoma folicular. (43,44,45)

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. New drugs for follicular lymphoma; Sorigue M, Ribera J et al.; *Leukemia Research* 49 38-46 (Oct 2016)
2. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Thompson PA, et al. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):303-9
3. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individual: a novel intermediate step in early lymphomagenesis. Sandrine Roulland, Jean-Marc Navarro, et al. *J Exp Med*. 2006. Oct 30;203(11):2425-2431
4. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998; 9:717-720.
5. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, Nathwani BN, Armitage JO, Weisenburger DD. *Blood*. 2012 Dec 6;120(24):4795-801. doi: 10.1182/blood-2012-07-440073. Epub 2012 Oct 18.
6. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz and Elaine S. Jaffe. *Blood* 2016 127:2375-2390

7. Utility of Fine-Needle Aspiration As a Diagnostic Technique in Lymphoma. Sean T. Hehn, Thomas M. Grogan, Thomas P. Miller J Clin Oncol. 2004 Aug 1;22(15):3046-52.
8. The histopathology of Malignant Lymphoma. K. Lennert, N. Mohria, H. Stein, E. Kaiserling. British Journal of Haematology, 1975, 31 (Suppl), 193.
9. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARS: Lyon; 2008. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Thiele J, et al. (eds.).
10. Jaffe ES, Harris NL (eds.). Hematopathology. St. Louis Missouri: Elsevier; 2011
11. Agustin Aviles, Maria J. Nambo, Judith Huerta-Guzmán, Luis Silva, Natividad Neri. Rituximab in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma primary of the lung. Hematology 2013; 18(2): 81-84.
12. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC, Cantú-Rodríguez OG, et al. Is there a benefit to adding rituximab to CHOP in the overall survival of patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma in a developing country? Hematology 2012; 17:4; 193-197
13. Bruce D. Cheson. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-586.
14. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer. 2008
15. Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and

- discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:1549-1557.
16. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005.
  17. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(17):2426-2433
  18. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989 Nov. 7(11):1630-6.
  19. Solal-Celigny et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104:1258-1265.
  20. Solal Celigny, et al, *Blood* 2004; 104: 1258-1265. Federico M, et al, *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 4555-4562
  21. Correia C, Schneider PA, Dai H, et al. BCL2 mutations are associated with increased risk of transformation and shortened survival in follicular lymphoma. *Blood.* 2015;125(4): 658-667.
  22. Basso K, Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(3):172-184.
  23. MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I-II low-grade follicular lymphoma? *Eur J Cancer.* 1995;31: S161-S162

24. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996 Apr;14(4):1282-90.
25. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(8):1454-1459.
26. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4579-86.
27. Nastoupil L, Sinha R, Byrtek M, et al. A comparison of the effectiveness of first-line chemoimmunotherapy regimens for follicular lymphoma, used in the United States. *Blood* 2011;118: Abstract 97.
28. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP Vs R-CHOP Vs 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
29. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3383-9.
30. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G. Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When

Compared to CHOP Plus Rituximab as First Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2009; 114: 405.

31. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117:2807-2812.
32. Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in patients with relapsed of refractory follicular lymphoma: The phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3389-3395.
33. Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, et al. Metaanalysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2215-23.
34. Ghilmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004 15;103(12):4416-23.
35. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG1496 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 01;27(10):1607-14.

36. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909.
37. Agustin Avilés, María J. Nambo, Judith Huerta-Guzmán, Luis Silva, Natividad Neri. Rituximab in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma primary of the lung. *Hematology* 2013 18:2;81-84
38. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005.
39. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4579-86.
40. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1417-23.
41. Herold M, Haas A, Sroczek S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1986–1992.

42. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3725-32.
43. Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi JF, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):4824-31.
44. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9.
45. Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004 15;103(12):4416-23.