

## Artículo Original

### Inmunoquimioterapia con el anticuerpo monoclonal anti CD-20 rituximab en el tratamiento de linfomas indolentes en recaída.

#### *Inmunotherapy with anti CD-20 monoclonal antibody rituximab in the treatment of relapsed indolent lymphoma.*

Dr. Leonardo Lami Casaus, Dr. Fernando Aréces, Dr. Elías Gracia, Dra. Alicia Rodríguez, Dra. Encarnación Vásquez, Dr. Carlos Díaz, Dra. Nuria Mederos.

*Departamento de Oncología Clínica.*

*Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Habana, Cuba.*

### RESUMEN

**Introducción:** Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico murino/humano capaz de eliminar las células CD20+ de los linfomas. La adición de rituximab a la quimioterapia ha demostrado mejorar los rangos de respuesta y supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma indolente. Realizamos un trabajo que recogiera nuestra experiencia con este fármaco en la terapia de linfomas indolentes en recaída.

**Materiales y Métodos:** Se analizaron 32 pacientes con linfoma indolente CD20+ en recaída tratados con Rituximab como monoterapia o combinado con quimioterapia entre Enero del 2001 y Diciembre del 2005. Requerimientos de inclusión incluían al menos un tratamiento sistémico previo y enfermedad medible. Los objetivos fueron analizar la supervivencia libre de progresión, la respuesta objetiva, y la toxicidad.

**Resultados:** Edad media fue 49 años (rango: 26-71) con prevalencia del sexo femenino. El subtipo histológico más frecuente fue el folicular (n = 22). La media de terapias previas fue de 2. El índice de respuesta global fue del 75%. La respuesta completa fue 22%, y la parcial 53%. La supervivencia libre de progresión y la global a los 2 años fue del 55% y 69%, respectivamente. La toxicidad severa más frecuente fue la neutropenia y trombocitopenia grado 3-4.

**Conclusiones:** En nuestros pacientes con linfoma indolente en recaída la terapia con Rituximab demostró una alta efectividad, con un nivel de toxicidad aceptable.

**Palabras claves:** anticuerpo monoclonal, anti CD20, linfoma, recaída, toxicidad.

### ABSTRACT

**Introduction:** Rituximab is a chimeric murine/human anti-CD20 monoclonal antibody capable to eliminate lymphoma CD20 (+) cells. Addition of Rituximab to chemotherapy has shown to improve response rates and progression-free survival in patients with indolent lymphoma.

**Material and Methods:** 32 patients with relapsing indolent lymphoma CD20 (+) treated with Rituximab alone or combined with chemotherapy were analyzed, between January 2001 – December 2005. Eligibility requirements included at least one prior systemic therapy and measurable disease. Endpoints were to analyze progression-free survival, overall response, and toxicity.

**Results:** median age was 49 (range 26-71), prevalence on female. Most frequent histological subtype was follicular (N=22). Median of prior treatments was 2. Overall response rate 75%, complete response 22%, and partial response 53%. Progression-free survival and overall survival after 2 years was 55% and 69%. Most frequent adverse effects were grade 3-4 neutropenia and thrombocytopenia.

**Conclusions:** Rituximab proved to be highly effective in our patients with relapsing indolent lymphoma, having an acceptable toxicity rate.

**Key words:** monoclonal antibody, anti CD 20, lymphoma, relapsing, toxicity.

#### Correspondencia:

Dr. Leonardo Lami Casaus  
Calle 26 N° 29 Apto. 6. Plaza. Ciudad Habana. Cuba CP 10400  
Correo electrónico: leo.lami@infomed.sld.cu Teléfono: 831 1924

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.  
29 y F. Plaza. Ciudad Habana. Cuba CP 10400 Teléfono 838 2578-81

© Los Derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

### INTRODUCCIÓN.

Los linfomas indolentes constituyen el 70% de los linfomas No Hodgkin; su curso clínico y aproximación terapéutica



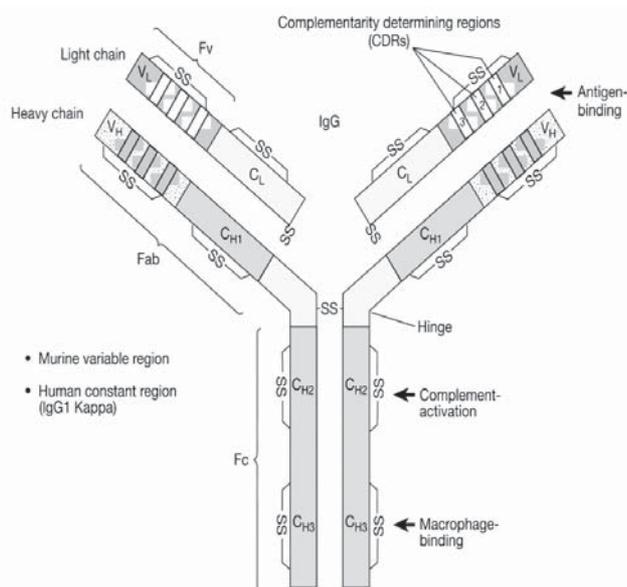
va a relacionarse estrechamente con la extensión de la enfermedad al diagnóstico, la cual en su amplia mayoría ocurre en estadios avanzados (Ann Arbor estadios III y IV) por lo que no pueden ser curados con terapias convencionales<sup>(1)</sup>.

Para los pacientes con linfomas indolentes sintomáticos un amplio diapason de opciones terapéuticas puede ser ensayado, desde la monoquimioterapia a la poliquimioterapia de altas dosis. Sin embargo, y pese a esto, la mediana de supervivencia de 8-10 años en dichos pacientes se ha incrementado muy poco en las últimas décadas, y esto se debe a la aplicación secuencial de diferentes regímenes de quimioterapia, el uso de agentes biológicos, y superiores terapias de soporte<sup>(2-4)</sup>.

La respuesta típica de estos pacientes a la terapia se caracteriza por una alta tasa de respuesta inicial seguida de una recaída de la enfermedad. Tras la recaída tanto la respuesta como la supervivencia libre de recaída después de la terapia de rescate decrece estadísticamente, resultando en una mediana de supervivencia de 4-5 años tras la primera recaída. El tratamiento óptimo para pacientes que recaen tras quimioterapia inicial es actualmente todavía tema de controversia, requiriéndose nuevas modalidades terapéuticas que conduzcan a un incremento en la supervivencia global<sup>(5,6)</sup>.

Es en este escenario, y con la intención de modificar la historia natural de la neoplasia y mejorar las tasas de supervivencia, que a finales de la década de los 90 se aprueba el uso del rituximab (Mabthera), primer anticuerpo monoclonal introducido en el tratamiento de las neoplasias hematológicas<sup>(7)</sup>.

Figura 1: Rituximab anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino



Rituximab (Figura 1) es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino no conjugado dirigido a la molécula CD20 en la superficie celular, molécula presente en más del 95% de las células B de los linfomas no Hodgkin<sup>(8)</sup>.

El fármaco contiene una región constante de la inmunoglobulina IgG 1 humana y una región variable murina específica para CD20, por la cual se une al antígeno de superficie y estimula a través de la porción humana los mecanismos inmunes del huésped entre los cuales destaca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, citotoxicidad dependiente de complemento e inducción directa de la apoptosis<sup>(9)</sup>.

La eficacia y seguridad del rituximab en monoterapia en el linfoma indolente en recaída se estableció en un estudio multicéntrico internacional publicado en 1998, donde 166 pacientes pre-tratados recibieron 4 dosis semanales de rituximab. En el análisis inicial la tasa de respuestas globales fue del 48%, con 6% de tasa de respuestas completas, y una mediana de tiempo hasta la progresión de 13 meses en los pacientes respondedores<sup>(10)</sup>.

Basado en sus diferentes mecanismos de acción, estudios in vitro sugirieron un sinergismo entre rituximab y la quimioterapia convencional<sup>(11)</sup>, el cual ha sido confirmado en múltiples ensayos clínicos en los que la asociación del anticuerpo monoclonal a diversos regímenes de quimioterapia en pacientes con linfoma indolente avanzado han mostrado una mejoría en los índices de respuesta y de supervivencia libre de progresión, impacto que parece pudiera traducirse igualmente en un incremento en la supervivencia global<sup>(12,13)</sup>.

Bajo este contexto nuestro estudio realizó un análisis del impacto de la terapia con rituximab en combinación con quimioterapia en un grupo de pacientes con linfoma indolente en recaída o refractarios tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de la Habana. Su objetivo fundamental fue documentar la eficacia de esta terapia a través de los índices de respuesta, la supervivencia libre de progresión, y su toxicidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se describen los resultados obtenidos en el tratamiento de una serie de pacientes con diagnóstico de linfoma indolente en recaída o refractario a tratamiento sistémico previo, tratados con el anticuerpo monoclonal rituximab en combinación con quimioterapia en el INOR entre el 1º de enero del 2001 hasta el 31 de diciembre del 2005.

Se incluyeron en el estudio un total de 32 pacientes, mayores de 18 años, con confirmación histológica de linfoma indolente CD20+ en recaída o en resistencia a tratamientos sistémicos de quimioterapia previos. Los subtipos histológicos incluidos fueron linfoma linfocítico, linfoma folicular grado I/II, linfoma centrofolicular difuso de células pequeñas hendidas, linfoma linfoplasmocítico, y linfoma nodal de la zona marginal. Los pacientes debían de contar con la presencia de al menos una medición bidimensional de la lesión por clínica o examen radiológico.

Los pacientes debieron tener un performance status de 0 - 2 según la escala de la OMS y una expectativa de vida de más de 3 meses. Se excluyeron pacientes embarazadas o lactando, con enfermedad concomitante severa o descompensada, presencia de otra neoplasia activa, linfoma con infiltración a SNC, diagnóstico histológico de linfoma de Malt, macroglobulinemia, linfoma del Manto, leucemia linfocítica crónica o linfoma de bajo grado a células T.

Los pacientes recibieron información acerca de los riesgos y beneficios de la terapia propuesta, y brindaron su consentimiento informado para la inclusión en el estudio. El estudio, aprobado por el comité de ética de la institución, fue conducido de acuerdo a la Declaración de Helsinki y las guías de buenas prácticas clínicas.

#### **Diseño del tratamiento.**

Los pacientes recibieron el siguiente tratamiento:

- **Rituximab (Mabthera)**, [Roche, Suiza] en esquema de 375mg/m<sup>2</sup> día 1, previo a la quimioterapia indicada, cada 21 días. Se planificaron un total de 6 ciclos de tratamiento con el anticuerpo monoclonal.

El rituximab se diluyó en un volumen final de solución salina normal que permitió una concentración máxima de 1 mg/ml.

Los pacientes que presentaron una respuesta al tratamiento o enfermedad estable pudieron continuar con más ciclos de acuerdo con el criterio médico. El régimen de tratamiento con el anticuerpo monoclonal fue suspendido en caso de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable relacionada con el mismo.

#### **Evaluación de los pacientes.**

Los criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento consistieron en el índice de respuesta objetiva tumoral, la duración de la respuesta objetiva obtenida, la tasa de supervivencia libre de progresión, y la tasa de supervivencia global. Igualmente, se evaluó el perfil de toxicidad del tratamiento. El seguimiento de los pacientes se realizó durante un periodo de como mínimo 2 años tras haber

concluido el tratamiento.

**Respuesta objetiva tumoral al tratamiento.** Se realizó de acuerdo a los criterios LEXCOR<sup>(14)</sup>. Se efectuó de forma clínica, con una frecuencia mensual hasta 4 semanas después de terminado el tratamiento y posteriormente cada 3 meses. Incluyó también estudios imagenológicos: rayos X, ultrasonido y tomografía axial computarizada, a la mitad y al final del tratamiento planificado y cada vez que el criterio médico lo consideró necesario.

**Duración mediana de la respuesta al tratamiento.** Se calculó en aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta completa, o parcial, a partir de la fecha de finalización del tratamiento hasta la fecha de aparición de signos de progresión de la enfermedad.

La supervivencia global (SG) determinó el tiempo transcurrido desde la fecha de comienzo del tratamiento hasta la muerte del paciente por cualquier causa, o hasta la última fecha de seguimiento consignada para la recogida de resultados.

Supervivencia libre de progresión (SVLP). Se calculó a partir del tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta la aparición de signos de recaída tras la respuesta alcanzada o signos de enfermedad progresiva, o muerte por cualquier causa, o última fecha conocida sin progresión de enfermedad. La evaluación de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global se efectuó cada 3 meses a partir del final del tratamiento.

**Perfil de seguridad.** Fue evaluado en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis. La evaluación de la toxicidad se realizó al menos con una frecuencia mensual hasta 4 semanas después de terminado el tratamiento, y posteriormente cada 3 meses. Esta evaluación incluyó parámetros de laboratorio (hemograma completo, perfil renal y hepático) y una apreciación clínica de las reacciones adversas; el grado de toxicidad se estableció de acuerdo con el sistema de grados del Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 3.0)<sup>(15)</sup> y su frecuencia relativa expresada en términos de porcentaje. Acorde a estos criterios, el grado 1 definió a un evento adverso ligero, grado 2 a un evento adverso moderado, grado 3 a un efecto adverso severo, y grado 4 a un efecto adverso con amenaza para la vida.

#### **Análisis estadístico.**

Las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier (Intervalo de Confianza del 95%).

Se utilizó un test Chi cuadrado de independencia para buscar



asociación entre variables cualitativas. Nivel de significación: 0,05. El valor pronóstico de algunos factores fue puesto en evidencia comparando las curvas de supervivencia para dichos subgrupos mediante el test de Log-Rank. Nivel de significación: 0,05.

Los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico Stata versión 8 para Windows y SPSS Versión 11.5. Los resultados fueron presentados en tablas y gráficos.

## RESULTADOS.

### Características biomédicas.

Desde el 1° de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2005, 32 pacientes con diagnóstico de linfoma indolente en recaída o refractario a tratamiento sistémico fueron incluidos en el estudio.

Las principales características biomédicas se resumen en la Tabla No 1. La media de edad fue de 49 años, con predominio del sexo femenino. El subtipo histológico más frecuente fue el folicular (n = 22). El 69% de la muestra había recibido 2 o más esquemas de quimioterapia previa. El 75% de los pacientes presentaban recaída de su linfoma, y el 25% presentaban enfermedad refractaria al tratamiento.

Tabla 1: Características clínico-epidemiológicas de los pacientes del estudio.

<b>Características</b>	
No. De pacientes	32
Edad media en años (rango)	49 (26-71)
Masculino/Femenino	12 (37.5%) / 20 (62.5%)
<b>Extensión de enfermedad</b>	
Etapa III	18 (56.2%)
Etapa IV	5 (15.6)
Síntoma B	11 (31.2)
<b>Subtipo Histológico</b>	
Linfoma Folicular	22 (68.7%)
Linfoma linfocítico de células pequeñas	6 (18.7%)
Linfoma de zona marginal	2 (6.2%)
<b>Terapia previa</b>	
Quimioterapia	23 (71.8%)
Quimioterapia/Radioterapia	9 (28.2%)
2 o + regimenes de QTP previa	22 (68.7%)
<b>Tiempo de diagnóstico inicial</b>	
< 2 años	15 (46.8%)
> 2 años	17 (53.2%)
<b>Enfermedad en recaída</b>	<b>24 (75%)</b>
<b>Enfermedad refractaria</b>	<b>8 (25%)</b>

### Aplicación del tratamiento.

De los 32 pacientes incluidos en el estudio, todos recibieron al menos 2 ciclos de tratamiento con rituximab, el 84.4% recibió un mínimo de 4 ciclos, y el 78.2% de los pacientes recibió 6 ciclos o más. Los pacientes recibieron en promedio un total de 5.8 ciclos con el monoclonal, con un rango que fue de 2 a 15 ciclos. Los regímenes de quimioterapia utilizados en la combinación fueron CHOP en 9 pacientes (28.2%), leukeran/prednisona en 6 (18.7%), COP en 5 (15.6%), ICE en 5 (15.6%), VIP en 4 (12.5%), y otros esquemas diversos en 3 pacientes (9.3%).

No se realizó modificación de la dosis del rituximab durante el tratamiento; la modificación de la dosis de los regimenes de quimioterapia ocurrió en 6 pacientes (18.7%), siendo su causa fundamental la presencia de reacciones adversas severas atribuibles a la misma. El régimen terapéutico con el anticuerpo monoclonal fue interrumpido en 7 pacientes (21.8%); las razones fueron progresión de la enfermedad en 4 pacientes (12.5%) y toxicidad severa en 3 (9.3%).

### Eficacia del tratamiento.

La Tabla 2 resume los principales indicadores de eficacia al tratamiento. Siguiendo los criterios de evaluación de respuesta para linfomas LEXCOR, un total de 7 pacientes (21.8%) presentaron una respuesta completa (RC), y 17 pacientes (53.2%) una respuesta parcial (RP), para un índice de respuesta objetiva del 75 %. La mediana de tiempo de duración de la respuesta fue de 10.3 meses.

Los pacientes que cumplieron 6 ciclos o más presentaron una tasa de respuesta del 50%, mientras que el grupo que cumplió menos de 6 ciclos logró sólo una tasa de respuesta del 25%. Los pacientes que recibieron un solo esquema de quimioterapia previa tuvieron una respuesta superior que aquellos que recibieron 2 o más esquemas (90% vs. 68%).

La mediana de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SVLP) de los pacientes estudiados fue de 11.8 meses. La tasa estimada de SVLP para la muestra fue del 55% (IC. 95%: 28% - 82%) a los dos años (Tabla 2).

La supervivencia global de la muestra estudiada, expresada a través de la mediana, fue de 21.9 meses. La tasa de supervivencia estimada fue del 72% (IC. 95%: 59% - 88%) a los 2 años (Tabla 2).

En el estudio destacó como potencial factor predictor de la respuesta a la terapia con Rituximab-QTP el número de esquemas previos de quimioterapia recibidos, siendo mejor la respuesta cuando este había sido solamente uno.

Tabla 2: Evaluación de la respuesta a la terapia.

Evaluación de Respuesta	Rituximab + Quimioterapia
Índice de Respuesta Objetiva (IRO)	24 (75%)
Respuesta Completa (RC)	7 (21.8%)
Respuesta Parcial (RP)	17 (53.2%)
Enfermedad Estable (EE)	2 (6.2%)
Progresión (P)	6 (18.7%)
Duración Mediana de Respuesta	10.3 meses
<b>Índice de Respuesta Objetiva (IRO)</b>	
< 6 ciclos aplicados	25%
6 o > ciclos aplicados	75%
1 regimen QTP previo	90%
2 o + regímenes QTP previos	68%
Supervivencia Libre Progresión	Mediana 11.8 meses 55% a los 2 años
Supervivencia Global	Mediana 21.9 meses 72% a los 2 años

### Perfil de Seguridad.

La Tabla No 3 resume las reacciones adversas al tratamiento. La toxicidad hematológica más reportada con la combinación de rituximab y quimioterapia fue la neutropenia, que fue observada en 21 pacientes (65.6%), de los cuales 6 (18.7%) presentaron toxicidad grado 3-4. La trombocitopenia se apreció en 6 pacientes (18.7%), siendo grado 3-4 en 3 (9.3%) de ellos. La anemia se presentó en 11 pacientes (34.3%), siendo grado 3-4 en 4 (12.5%) de ellos. Entre las reacciones adversas de tipo gastrointestinal se destacó la presencia de náuseas/vómitos que se advirtió en 25 pacientes (78.1%), de los cuales 3 (9.3%) presentaron toxicidad grado 3-4. La presencia de sepsis fue constatada en 6 pacientes (18.7%), en 2 (6.2%) de ellos fue gradada como grado 3-4. No se apreciaron, o fueron infrecuentes y de carácter leve la toxicidad renal, cardíaca o pulmonar.

Dentro de la toxicidad atribuible a la infusión de rituximab sólo se apreció una toxicidad grado 3 dado por un caso de

broncoespasmo (3%). Eventos adversos grados 1-2 que se presentaron con relativa frecuencia asociados a la infusión del monoclonal fueron: rash cutáneo en 7 pacientes (21.8%), fiebre en 6 (18.7%), escalofrío en 6 (18.7%), rinitis en 5 (15.6%), e hipotensión en 4 pacientes (12.5%).

La interrupción del tratamiento con rituximab a causa de toxicidad fue requerida en 3 pacientes (10.3%). Las reacciones adversas involucradas fueron la neutropenia e infección severa en ciclos anteriores en 2 pacientes, y un caso de broncoespasmo agudo vinculado con la administración del monoclonal.

Tabla 3: Toxicidad al tratamiento.

Eventos Adversos	Total	Grado 3-4
Neutropenia	21 (65.6 %)	6 (18.7 %)
Trombocitopenia	6 (18.7 %)	4 (12.5 %)
Vómitos	25 (78.1 %)	3 (9.3 %)
Anemia	11 (34.3 %)	3 (9.3 %)
Infección	6 (18.7 %)	2 (6.2 %)
Eventos Adversos	Nº de Eventos	%
Atribuibles al Rituximab	(Incidencia por paciente)	
Broncoespasmo	1 (grado 3)	3 %
Rash cutáneo	7 (grado 1-2)	21.8 %
Fiebre	6 (grado 1-2)	18.7 %
Escalofrío	6 (grado 1-2)	18.7 %
Rinitis	5 (grado 1-2)	15.6 %
Hipotensión	4 (grado 1-2)	12.5 %
<b>Interrupción de Terapia</b>	3	10.7 %

Fuente: Expedientes Clínicos

### DISCUSIÓN.

La evolución de los linfomas indolentes en recaída se caracteriza por un descenso progresivo de la supervivencia, cuya media no es superior a 4 años cuando se asocia a factores de mal pronóstico, y una progresiva transformación histopatológica a linfomas de alto grado<sup>(2)</sup>. En estos pacientes el uso de diversos regímenes de quimioterapia no ha logrado impactar en el curso de la enfermedad, y es sólo con la aparición del anticuerpo monoclonal rituximab que se logra



inducir una mayor respuesta clínica y molecular así como mantener la misma <sup>(18)</sup>.

Múltiples estudios han demostrado la eficacia y seguridad de la combinación del anticuerpo monoclonal rituximab con la quimioterapia en el tratamiento de los linfomas indolentes, ambos actúan por distintos mecanismos de acción sin superponer toxicidades; en adición ensayos in vitro muestran como el rituximab incrementa la sensibilidad de las células del linfoma a los agentes citotóxicos <sup>(11)</sup>. Esta combinación ha demostrado ser superior que la quimioterapia sola en el objetivo de lograr remisiones duraderas tanto en el tratamiento de primera línea como en el del linfoma en recaída o refractario al tratamiento <sup>(16, 17, 19, 20)</sup>.

Con el objetivo de valorar la experiencia del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de la Habana en este escenario nuestro estudio examinó la eficacia y el perfil de toxicidad de la terapia combinada del anticuerpo monoclonal rituximab con quimioterapia en una serie de pacientes con diagnóstico de linfoma indolente en recaída o refractario.

Las características biomédicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos fueron consistentes con las descritas en estudios similares en pacientes con esta patología. Es de destacar el hecho que el 69% de los pacientes de la muestra había recibido 2 o más líneas de quimioterapias previas a la utilización del rituximab. Al analizar la respuesta obtenida a la terapia constatamos que el 75% de los pacientes presentó una respuesta objetiva, la cual fue catalogada de completa en el 21.8%, con una mediana de duración de 10.3 meses. Estos resultados se asemejan a los conseguidos en estudios análogos donde la tasa de respuesta objetiva es de aproximadamente el 50%, con un porcentaje de respuesta completa hasta el 24% <sup>(10, 13, 16, 17)</sup>. La mediana de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad de los pacientes estudiados fue de 11.8 meses, y la de la supervivencia global fue de 21.9 meses.

En el estudio destacó como potencial factor predictor de la respuesta a la terapia con rituximab-QTP el número de esquemas previos de quimioterapia recibidos, siendo mejor la respuesta cuando este había sido solamente uno, que cuando habían sido 2 o más (Tabla 2). Esto es análogo a lo reportado en la literatura internacional donde la tasa de respuesta global disminuía con las líneas de tratamiento previas; tasa de respuesta global del 58% si una línea previa frente a 38% si más de 2 líneas en el estudio multicéntrico

de McLaughlin en 1998 <sup>(10)</sup>.

Como cabría esperar, el rituximab en combinación con la quimioterapia en 1ª línea del tratamiento de los linfomas indolentes alcanza mejores índices de eficacia que en el linfoma recidivado o refractario, con tasas de respuesta global del 85-100%, respuestas completas del 60-85%, y tasa de supervivencia libre de progresión del 75% a los 2 años <sup>(21,22)</sup>. Aspecto a tener en cuenta al enfocar el tratamiento inicial de estos pacientes con el objetivo de evitar o alejar las frecuentes recaídas que se aprecian con el uso de quimioterapia como único tratamiento.

La toxicidad del rituximab, dada la alta especificidad para el antígeno CD20, es escasa. Los efectos secundarios más frecuentes están relacionados con la infusión del anticuerpo y se conocen como «síndrome relacionado con la infusión»; son más frecuentes durante y poco después de la primera administración del anticuerpo. Consisten en escalofríos, fiebre, cefalea, rinitis, prurito y astenia. Menos frecuentes son el broncoespasmo, la hipotensión o el rash cutáneo. Están relacionadas con la liberación de citoquinas inflamatorias, y en el 95% de los pacientes son reacciones menores que responden al tratamiento sintomático y al cese temporal de la infusión <sup>(23)</sup>.

Por su mecanismo de acción, el rituximab induce una rápida depleción de las células B CD20+ en sangre periférica. Otra toxicidad hematológica es escasa, con reducción temporal de las cifras de plaquetas y neutrófilos en menos del 10% de pacientes. Hay que destacar que la combinación de rituximab y quimioterapia no se ha visto relacionada con una mayor toxicidad a la esperable con la quimioterapia aislada <sup>(23)</sup>.

En nuestro estudio la toxicidad hematológica dada por neutropenia, trombocitopenia y anemia fue la mayor causa de eventos adversos grados 3-4 provocado por la terapia combinada; también se apreció en menor número toxicidad severa dada por vómitos e infección (Tabla 3). Dentro de la toxicidad atribuible a la infusión de rituximab sólo se apreció una toxicidad grado 3 dado por un caso de broncoespasmo (3%). Eventos adversos grados 1-2 que se presentaron con relativa frecuencia asociados a la infusión del monoclonal fueron: rash cutáneo, fiebre, escalofrío, rinitis, e hipotensión. Este perfil de toxicidad descrita esta en consonancia con lo reportado en ensayos multicéntricos que combinan el rituximab con citotóxicos <sup>(16, 17, 19, 20)</sup>.

La interrupción del tratamiento con rituximab a causa de toxicidad fue requerida en 3 pacientes (10.3%). Las reacciones adversas involucradas fueron la neutropenia e infección severa, y un caso de broncoespasmo agudo vinculado con la administración del monoclonal.

### CONCLUSIONES.

Tomando en cuenta los índices de respuesta lograda, y el perfil tóxico del tratamiento, descrito en los resultados del trabajo, podemos concluir que la combinación de rituximab con quimioterapia es una opción terapéutica efectiva y bien tolerada en la terapia del linfoma indolente refractario o en

recaída en los pacientes estudiados.

Debido a la eficacia, demostrada en el estudio, que se alcanza con la unión del rituximab con la quimioterapia en el tratamiento de los linfomas indolentes; y conociendo que su repercusión positiva en nuestros pacientes es susceptible de ser mejorada, se recomienda la realización de protocolos de tratamiento en nuestro Instituto que incluyan el uso de la combinación tanto como primera línea de tratamiento al diagnóstico de esta patología, e igualmente como primera opción terapéutica tras la aparición de recaída de la enfermedad.

---

### BIBLIOGRAFÍA.

1. Schulz H, Bohlius J, Trelle S, Skoetz N, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 706-14.
2. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol.* 1993; 20 Suppl 5: 75-88.
3. Williams CD, Harrison CN, Lister TA, Norton AJ, Blystad AK, Coiffier B. High-dose therapy and autologous stem cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study for the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 727-35
4. Swenson WT, Woolridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5019-26.
5. Montoto S, Lopez-guillermo A, Ferrer A, et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol.* 2002; 13: 523-530.
6. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 140-147.
7. Cheson BD. CHOP plus Rituximab – Balancing facts and opinion. *N Engl J Med.* 2002; 346: 280-281.
8. Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol.* 2003; 30: 424-433.
9. Reff ME, Carner K, Chambers KS et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994; 83: 435-445.
10. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.
11. Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD 20 antibody sensitizes a B-cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997; 12: 177-186.
12. Czuczman MS, Fallon A, Mohr A, et al. Phase II study of rituximab plus fludarabine in patients (pts.) with low-grade lymphoma. *Blood.* 2001; 98 (Suppl 1): 601.
13. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20



- monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 268-276.
14. Grillo-Lopez aJ, Chenson BD, Horning SJ, et al. Response criteria for NHL: importance of normal lymph node size and correlations with response rates. *Ann Oncol*. 2000; 11: 399-408.
  15. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003.
  16. Van Oers M, Klasa R., Marcus R, Wolf M, Kimby E, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006; 108:10.
  17. Feuring-Buske M, Kneba M, Unterhalt M, et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 antibody treatment in relapsed advanced-stage follicular lymphomas: results of a phase II study of the German Low-grade Lymphoma Study Group. *Ann hematol* 2000; 79: 493-500.
  18. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-2195.
  19. 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; 15; 105(4): 1417-1423.
  20. Hiddemann W, Dreyling M, Forstpointer R. et al. Combined immunochemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy of follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low grade Lymphoma Study group (GLSG): *Blood*. 2003; 102(S1); 104a: 352.
  21. Maloney DG, Press OW, Braziel RM et al. A phase II trial of CHOP followed by rituximab chimeric monoclonal anti-CD20 antibody for treatment of newly diagnosed follicular non-Hodgkin's lymphoma: SWOG 9800. *Blood* 2001; 98(S1); 843a: 3502.
  22. Zinzani PL on behalf of an Italian Cooperative Study Group on Lymphoma. A multicenter randomized of fludarabine and nitoxantrone (FM) plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment in patientst with follicular lymphoma. *Blood* 2001; 98(S1); 98:842a: 3500.
  23. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003; 14: 520-533.

---

---

## FUME Y VIVIRÁ POCO

El cigarrillo contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son: **ACETONA**, capa de disolver pintura de uñas y pegamento; **AMONÍACO**, como el de limpiar baños; **ARSÉNICO**, que es veneno; **BENCENO**, que es un disolvente químico; **BUTANO**, como el de los fósforos; **CIANURO**, que es otro veneno; **POLONIO**, que es un componente de desperdicio ácido nuclear; **CADMIO**, que es usado en pilas recargables; **MONÓXIDO DE CARBONO**, como el de los autos; **ÁCIDO CLORHÍDRICO**, usado en cámaras de gas para ejecuciones.... **NO FUME**

**No Consuma Tabaco y Respete al No Fumador**