

ORIGINAL

Radioinmunoterapia en el linfoma no Hodgkin, posicionamiento, seguridad y eficacia de ^{90}Y -ibritumomab. Experiencia y seguimiento a los 10 años



A. Martínez^{a,*}, M. Martínez-Ramírez^a, D. Martínez-Caballero^a, P. Beneit^b, J. Clavel^a, G. Figueroa^a y J. Verdú^a

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de marzo de 2016

Aceptado el 6 de mayo de 2016

On-line el 13 de julio de 2016

Palabras clave:

Linfoma

No Hodgkin

Radioinmunoterapia

Ibritumomab

R E S U M E N

Introducción: La radioinmunoterapia (RIT) es uno de los tratamientos dirigidos contra dianas moleculares del linfoma no Hodgkin (LNH).

Objetivo: Evaluar el posicionamiento de la RIT con ^{90}Y -ibritumomab en pacientes con LNH, así como su seguridad y efectividad.

Método: Estudio retrospectivo de pacientes con LNH que recibieron RIT con ^{90}Y -ibritumomab. Se evaluaron la concordancia con las guías clínicas, la toxicidad según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) y la efectividad en función de la respuesta al tratamiento y de la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

Resultados: Se solicitó RIT en 26 pacientes, de los que 21 (11 mujeres, edad media $\pm$ desviación estándar 56 ± 10 años) fueron incluidos en el estudio, con la siguiente distribución: LNH folicular 67%, LNH del manto 14%, LNH difuso de células B grandes 9,5% y LNH transformado 9,5%. Se trató a 12 pacientes con LNH refractario, 7 para consolidación de respuesta y 2 para acondicionamiento a trasplante. El 71% de los pacientes presentó efectos adversos, generalmente manejables y transitorios, siendo la trombocitopenia el más frecuente. A los 3-4 meses, se obtuvo una tasa de respuesta global del 76,2% (completa en 71,4% y parcial en 4,8%) y el 19% mostró progresión de su enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 70 meses, la SG fue 96 ± 8 y la SLP de 54 ± 11 meses.

Conclusiones: La RIT presentó una moderada correlación con las guías clínicas y probablemente esté infrautilizada. Los efectos adversos fueron frecuentes, leves y manejables. Los datos muestran una alta tasa de respuesta completa y una prolongación de la SG y la SLP.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma; positioning, safety, and efficacy of ^{90}Y -Ibritumomab. 10 years of experience and follow-up

A B S T R A C T

Keywords:

Lymphoma

Non-Hodgkin

Radioimmunotherapy

Ibritumomab

Introduction: Radioimmunotherapy (RIT) is one of the therapies directed against molecular targets in non-Hodgkin's lymphoma (NHL).

Objective: To evaluate the positioning, safety, and effectiveness of RIT with ^{90}Y -Ibritumomab in NHL patients.

Method: A retrospective study was conducted on patients with NHL who received RIT with ^{90}Y -Ibritumomab. An evaluation was made of the concordance with clinical guidelines, toxicity as rated by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), and effectiveness was assessed based on response to treatment, overall survival (OS), and progression-free survival (PFS).

Results: RIT was requested in 26 patients, of whom 21 (11 women, mean age 56 ± 10 years) were included in the study, with the following distribution: Follicular NHL, 67%, Mantle NHL, 14%, Diffuse large B-cell NHL, 9.5%, and Transformed NHL 9.5%. Twelve patients with refractory NHL, 7 for consolidation response, and 2 transplant conditioning, were treated. Adverse effects were observed in 71% of patients, which were usually manageable and transient, and with the most common being thrombocytopenia. At 3-4 months, overall response rate was 76.2% (71.4% complete and 4.8% partial response), and 19% had progression of disease. With a median follow up of 70 months, the OS was 96 ± 8 months, and the PFS was 54 ± 11 months.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: martinez_ant@gva.es, amcaballero4@hotmail.com (A. Martínez).

Conclusion: RIT showed a moderate correlation with clinical guidelines, and is probably underused. Adverse effects were common, mild, and manageable. The data show a high complete response rate and an increase in the OS and PFS.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

El linfoma no Hodgkin (LNH) es el tumor hematológico más frecuente; representa un 5% de todos los cánceres en el adulto. Ocupa el séptimo lugar en incidencia por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres, permaneciendo estable en los últimos años. Se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres. En cuanto a la mortalidad, ocupa el noveno puesto de causa de muerte por tumor, representando un 3% del total de muertes por cáncer. La tasa general de supervivencia relativa a 5 años para las personas con LNH es del 69% y la tasa de supervivencia relativa a 10 años es del 58%. La mortalidad ha ido disminuyendo desde los años 90, reflejando una mejora en la eficacia de los tratamientos¹.

El LNH más frecuente es el linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), seguido del linfoma folicular. Existe gran variedad de tratamientos disponibles, que dependerá del estadio y subtipo histológico. En linfomas indolentes tipo folicular, estadios precoces I y II, se puede considerar adecuado el tratamiento con radioterapia o bien quimio-radioterapia, y con ello se consiguen supervivencias a 10 años superiores al 50%^{2,3}. En estadios avanzados, III y IV, el tratamiento puede variar desde la «observación expectante» sin tratamiento hasta quimioterapia, radioterapia, terapias biológicas o radioinmunoterapia (RIT)^{4,5}. En pacientes que progresan de su enfermedad, la supervivencia depende sobre todo del índice pronóstico denominado folicular lymphoma international prognostic index (FLIPI), con bajo riesgo a los 5 años sería menor del 30% y con riesgo bajo-intermedio podría ser mayor del 80%, probablemente⁶.

Los criterios más difundidos para decidir tratamiento o no son los «GELF modificados»⁷, que incluyen masas > 7 cm, síntomas B, elevación de LDH o b2-microglobulina séricas, más de 2 territorios ganglionares, esplenomegalia, síndrome compresivo, derrame pleural o peritoneal e insuficiencia medular secundaria a infiltración por el linfoma.

La RIT es una modalidad de tratamiento contra LNH indolentes basada en el uso de anticuerpos monoclonales conjugados con un radioisótopo en un radiofármaco. Esto produce un doble efecto sobre los linfocitos que expresan receptores específicos mediante el efecto combinado de la radiación beta y del anticuerpo. Los primeros estudios se realizaron con ¹³¹I-tositumomab y posteriormente con ⁹⁰Y-ibritumomab⁸. El ⁹⁰Y-ibritumomab (Zevalin®) es un inmunoconjugado consistente en un anticuerpo monoclonal recombinante murino tipo IgG1 kappa específico para el antígeno CD20+ de los linfocitos B malignos y normales, unido covalentemente con el quelante tiuxetán, que proporciona estabilidad al marcaje. El ⁹⁰Y emite radiación beta con semivida física de 64 h, que altera el DNA y produce radiólisis celular en un radio de acción de 5 mm. Este radiofármaco tiene doble efecto de «fuego cruzado» inmunológico y radiactivo⁹. En su distribución sistémica alcanza localizaciones múltiples de la enfermedad simultáneamente, aportando una dosis absorbida a tumor de 16–18 Gy, con exposición limitada de tejidos sanos a la radiación debido a su penetración o recorrido limitado. Por su eliminación fisiológica por vía urinaria y gastrointestinal, su vida media biológica efectiva es de unas 28 h¹⁰. Una gran ventaja de este radiofármaco es que, al presentar solo radiación beta y no presentar radiación gamma, no precisa aislamiento en habitación plomada y, por tanto, no precisa hospitalización, aunque se recomienda que tras el tratamiento se

recojan las primeras excretas en una unidad de terapia de Medicina Nuclear.

Las indicaciones admitidas para Zevalin® actualmente son: 1) tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab, y 2) tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con linfoma folicular no tratados anteriormente. Zevalin® está contraindicado en hipersensibilidad al ibritumomab, tiuxetán, cloruro de itrio o al rituximab, y en el embarazo y la lactancia. Además, no debe administrarse a pacientes en situaciones como: infiltración de médula ósea > 25%, recuento de plaquetas < 100.000/mm³ (< 150.000/mm³ en tratamiento de consolidación) y neutrófilos < 1.500/mm³.

Zevalin® es un radiofármaco relativamente seguro. La toxicidad hematológica es muy frecuente, pero suele ser manejada sin complicaciones y es transitoria. Síntomas no hematológicos, como la astenia o las infecciones respiratorias, son habituales, pero de carácter leve y autolimitado.

Dada la gran variabilidad en los tratamientos de los LNH indolentes y la escasa literatura científica en nuestro país sobre la RIT, nos propusimos como objetivos recoger nuestra experiencia clínica y evaluar el posicionamiento terapéutico, la efectividad y la seguridad del ⁹⁰Y-ibritumomab en pacientes con LNH.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo de pacientes con LNH que recibieron tratamiento con ⁹⁰Y-ibritumomab (Zevalin®) en el servicio de Medicina Nuclear del hospital de referencia para dicho tratamiento. El primer paciente se trató el 11 de febrero del 2005, al año de la aprobación del tratamiento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, y de forma consecutiva se fue tratando a pacientes, con fin de seguimiento en septiembre del 2015.

Los pacientes se seleccionaron tras presentación en Comité de Tumores Hematológicos del Hospital Universitario San Juan de Alicante (compuesto por oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, hematólogos, patólogo y médicos nucleares, entre otros). Se citó a los pacientes según esquema:

- Día 0: rituximab iv 250 mg/m² en su hospital de procedencia.
- Día 7: rituximab iv 250 mg/m² + Zevalin® por vía intravenosa a dosis individualizada.
- Control hematológico bisemanal durante 3 meses (consulta de Medicina Nuclear).
- Evaluación de respuesta: 4–6 meses (consultas de Oncología/Hematología).
- Seguimiento cada 6 meses (consultas de Oncología/Hematología). Controles anuales si mantenían respuesta completa (RC). Fin de seguimiento en septiembre del 2015.

Administración de dosis: Zevalin® por vía intravenosa a dosis individualizada. Si el recuento de plaquetas > 150.000 mm³, se ajustó la dosis a 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg); y si plaquetas < 150.000 mm³, se disminuyó dosis a 11,1 MBq/kg (0,3 mCi/kg).

Los pacientes se agruparon en función del tipo de LNH, el grado histológico, el índice FLIPI, la estadificación y las líneas de

quimioterapia previas a Zevalin®. Se evaluó la concordancia con las recomendaciones de la guía de práctica clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 4.2015¹¹, guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO)¹² y la guía de la Sociedad Española de Hematología¹³.

La efectividad se midió como respuesta a tratamiento a los 4-6 meses mediante técnicas de imagen TC, PET/FDG, resonancia magnética, ecografía, determinándose: RC, respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de enfermedad. Asimismo, se valoraron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) al final del seguimiento.

La toxicidad, tanto hematológica como general, fue evaluada empleando la escala de clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.0)¹⁴.

El análisis de los datos se realizó mediante módulo estadístico del programa SPSS 20, estimando las curvas de supervivencia según el modelo de Kaplan-Meier.

Resultados

Posicionamiento

Se solicitó tratamiento con ⁹⁰Y-ibritumomab en 26 pacientes, de los cuales 21 fueron incluidos en el análisis final. Cinco pacientes no llegaron a ser tratados por mal estado general (severa afectación de médula ósea en 2 de ellos y fallecimiento en 3 pacientes). Los principales datos demográficos y clínicos que presentaban los pacientes se reflejan en la [tabla 1](#). De todos los pacientes tratados, solamente 2 de ellos fueron mayores de 70 años (recomendación 2 B de la NCCN). En la presentación clínica de la enfermedad se estadiaron como LNH estadio precoz I-II el 19% y avanzado en estadios III-IV el 81%. Un paciente presentó estadio III-AS. Se detectaron síntomas B en 6 pacientes, 3 en estadio III, 2 en estadio IV y uno en estadio II. El 60% de los pacientes mostraron afectación de 3 o más

Tabla 1
Características demográficas de los pacientes

Edad, años (media ± DE)	56 ± 10
Sexo	11 mujeres (52%)
Tipo LNH, n (%)	
L. folicular	14 (67)
L. folicular transformado	2 (9,5)
Linfoma del manto	3 (14)
L. células B grandes difuso	2 (9,5)
Estadios, n (%)	
I	0 (0)
II	4 (19)
III	9 (43)
IV	8 (38)
Grado histológico, n (%)	
1	7 (33,5)
2	9 (43)
3	2 (9,5)
Otros	3 (14)
Síntomas B, n (%)	6 (28,5)
FLIPI, n (%)	
0	2 (12,5)
1	2 (12,5)
2	7 (27)
3	2 (12,5)
4	3 (19)
Líneas de quimioterapia, n (%)	
1	5 (23,8)
2	5 (23,8)
3	3 (14,2)
4	5 (23,8)
5	2 (9,5)
6	1 (4,7)

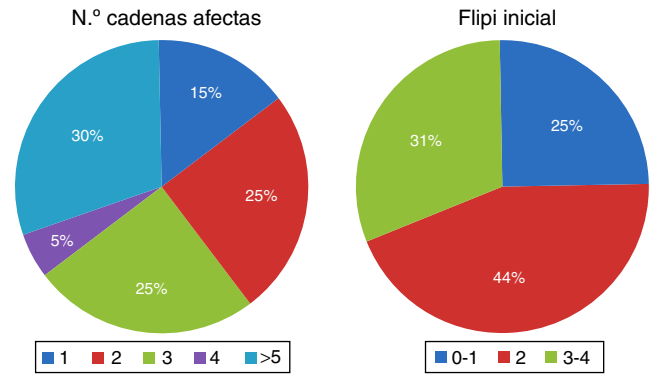


Figura 1. Número de cadenas ganglionares afectadas e índice FLIPI agrupado.

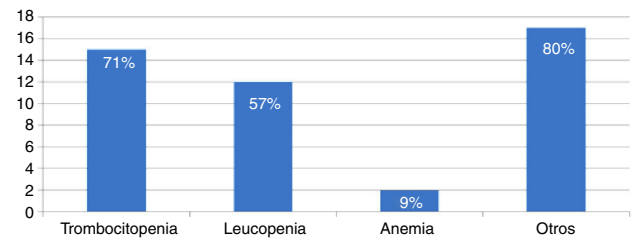


Figura 2. Reacciones adversas.

cadenas ganglionares y casi un tercio de los pacientes presentaban FLIPI > 2 ([fig. 1](#)). Previo al tratamiento con ⁹⁰Y-ibritumomab, los pacientes habían recibido una línea de quimioterapia el 23% y 3 líneas o más el 52%. Los tipos histológicos encontrados fueron: 14 pacientes con LNH folicular, 2 con LNH folicular transformado, 3 LNH del manto y 2 LNH DLBCL.

En cuanto a la modalidad de tratamiento, los pacientes recibieron tratamiento con 3 finalidades: a) *LNH refractario*: 12 pacientes (10 LNH foliculares, un LNH folicular transformado y un LNH DLBCL); b) *consolidación de respuesta*: 7 pacientes (3 LNH del manto, 4 LNH folicular), y c) *acondicionamiento a trasplante con Z-BEAM*: 2 pacientes (un DLBCL y un linfoma folicular transformado).

En pacientes con LNH del manto, LNH folicular transformado, LNH DLBCL, así como para acondicionamiento a trasplante, se solicitó permiso a la autoridad sanitaria para uso de Zevalin® como medicación en situación especial, por encontrarse fuera de indicación aprobada.

Seguridad

Ningún paciente mostró reacciones adversas en el primer control a las 2 semanas. Estas se iniciaron hacia las 4 semanas. La [figura 2](#) refleja los efectos adversos, donde encontramos trombocitopenia en 15 pacientes (71%), leucopenia en 12 (57%) y otros efectos adversos no hematológicos en un 80%. La [tabla 2](#) muestra los grados de hematotoxicidad, apreciándose grado 4 de trombocitopenia (según CTCAE v 4.0)¹⁴ en 4 pacientes, lo que supone un 19% de casos, con recuperación del 45% de los pacientes en menos de un

Tabla 2
Hematotoxicidad postratamiento con Zevalin®

	Trombocitopenia	Leucopenia	Anemia
Normal, n (%)	6 (28,5)	9 (43)	19 (90,5)
Grado 1, n (%)	5 (23,8)	3 (15)	1 (4,7)
Grado 2, n (%)	2 (9,5)	4 (19)	1 (4,7)
Grado 3, n (%)	4 (19)	5 (23,8)	0 (0)
Grado 4, n (%)	4 (19)	0 (0)	0 (0)

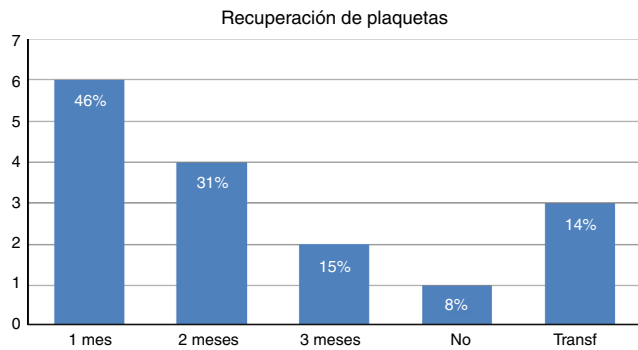


Figura 3. Momento de recuperación y necesidad de transfusión.

mes. Ningún paciente desarrolló neutropenia grado 4 y 5 pacientes sí lo hicieron con grado 3. Solamente un 14% precisó transfusión sanguínea, fundamentalmente de plaquetas (fig. 3).

Los efectos adversos no hematológicos encontrados desde el tratamiento hasta el final del seguimiento fueron los que se muestran en la tabla 3. La mayoría fueron de carácter leve y transitorio. Una paciente presentó tardíamente un síndrome mielodisplásico, que además había sido tratada previamente con quimioterapia por cáncer de mama. Dos pacientes desarrollaron una segunda neoplasia durante el seguimiento, cáncer de recto y cáncer de próstata.

Efectividad del tratamiento

La dosis media de ^{90}Y -ibritumomab empleada fue 1017 ± 148 MBq ($27,5 \pm 4$ mCi), rango 740-1184 MBq (20-32). Ningún paciente fue tratado con dosis mayor de 1184 MBq, como se recomienda en la ficha técnica. Todos los pacientes recibieron dosis individualizada de 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg), excepto uno por trombocitopenia leve (recuento de plaquetas 127.000 mm^3), que recibió dosis 11,1 MBq/kg (0,3 mCi/kg).

A los 3-4 meses, se evaluaron la respuesta, mediante TC y PET/TC con FDG, y la evolución clínica. La tasa de respuesta global fue de 16 pacientes (76,2%): 15 con RC (71,4%) y uno con RP (4,8%). Cuatro pacientes (19%) no respondieron y progresaron: un linfoma folicular tratado previamente con 5 líneas de quimioterapia, un linfoma del manto con 4 líneas de quimioterapia y trasplante fallido, un linfoma del manto agresivo con una línea quimioterapia que no se pudo trasplantar y, por último, un linfoma DLBCL para acondicionamiento a trasplante con 5 líneas de quimioterapia previas. Un paciente con linfoma folicular transformado con masa bulky y 3 líneas previas de quimioterapia no respondió y permaneció con enfermedad estable, posteriormente se decidió nuevo tratamiento y falleció a los 8 meses. En la tabla 4 se muestran los diferentes tipos de respuesta a ^{90}Y -ibritumomab.

Se aplicaron 3 modalidades de tratamiento con Zevalin®:

- a. En 12 linfomas refractarios/recidivas y en la valoración de respuesta a los 3-4 meses se obtuvo: RC en 9 pacientes, RP en un

Tabla 3
Efectos adversos generales tras Zevalin®

	n (%)
Astenia	8 (38)
Catarro de vías altas	7 (33)
Náuseas-vómitos	2 (9,5)
Aftas orales	2 (9,5)
Cistitis	1 (5)
Rubor facial	1 (5)
Síndrome mielodisplásico	1 (5)
Segunda neoplasia	2 (9,5)

Tabla 4
Tipos de respuesta a 3-4 meses de tratamiento con Zevalin®

Tipo respuesta	n (%)
Respuesta completa	15 (71,4)
Respuesta parcial	1 (4,8)
Enfermedad estable	1 (4,8)
Progresión	4 (19)

DLBCL, EE en un paciente linfoma folicular transformado con bulky y progresión en un linfoma folicular tratado previamente con 5 líneas de quimioterapia.

- b. En 7 tratamientos de consolidación (4 linfoma foliculares y 3 linfomas del manto) y a los 3-4 meses se observó: que 3 pacientes con RP (2 linfomas foliculares y un linfoma del manto) pasaron a RC; 2 pacientes con linfoma folicular mantuvieron RC, y por último, 2 linfomas del manto progresaron.
- c. Dos tratamientos para acondicionamiento a trasplante: un paciente con linfoma folicular transformado, en el que se implantó eficazmente un trasplante alogénico que consiguió remisión hasta el final de seguimiento, y un paciente con DLBCL que progresó pese al trasplante y falleció a los 24 meses.

La mediana de duración de la respuesta global fue de 45,5 meses y la de RC hasta 60 meses (fig. 4). De los 15 pacientes que presentaron RC, 7 (46%) se mantuvieron «en remisión» al final del seguimiento y aquellos que recidivaron lo hicieron con una media de 25 meses, siendo la recaída más precoz a los 16 meses. Las características de los 7 pacientes que se mantuvieron con situación de «remisión» al final del seguimiento se muestran en la tabla 5. Destaca la normalidad en los niveles séricos de LDH en todos ellos, mientras que en el resto de los 14 pacientes la LDH se mostró elevada en 6 (43%) pacientes.

Además de pacientes con LNH folicular, Zevalin® se utilizó fuera de indicación en 7 pacientes, 2 linfomas foliculares transformados, 2 con DLBCL y 3 pacientes con linfomas del manto. De los 2 pacientes con LNH folicular transformado, una paciente por linfoma folicular refractario con masa bulky, FLIPI 4, tratada con 3 líneas de quimioterapia, murió a los 8 meses y el otro paciente para acondicionamiento a trasplante dentro de ensayo clínico, con correcta implantación del injerto y en remisión. Dos pacientes con DLBCL, uno por linfoma refractario que obtuvo RP y posterior progresión y otro para acondicionamiento a trasplante que no injertó y falleció. De los 3 pacientes con linfoma del manto, todos para consolidación de respuesta, 2 progresaron de su enfermedad y uno pasó de RP a RC.

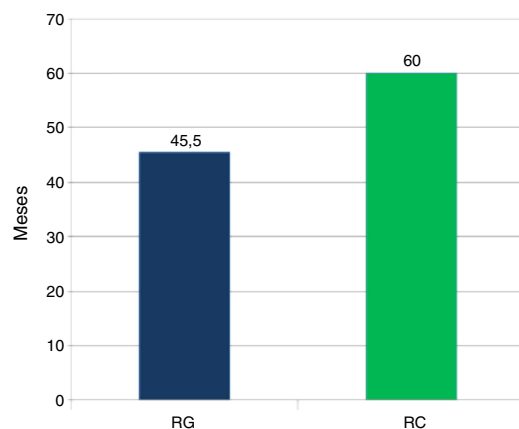


Figura 4. Duración de la respuesta en meses.
RC: respuesta completa; RG: respuesta global.

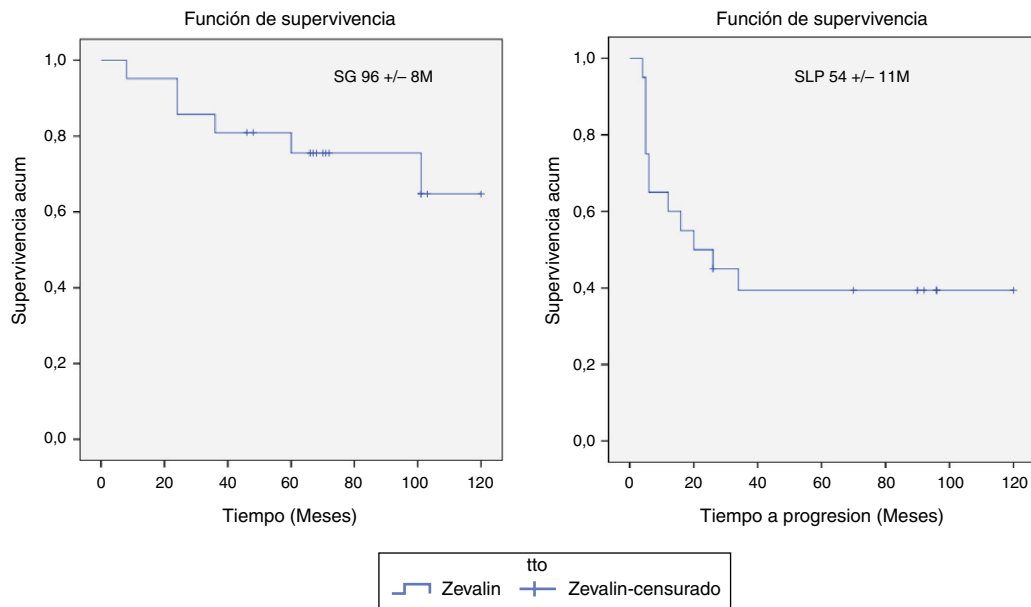


Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

SG: mediana de supervivencia global en meses; SLP: mediana de supervivencia libre de progresión en meses.

Tabla 5

Pacientes en situación de remisión de enfermedad

Sexo, n (varón/mujer)	5/2
Edad, años (media $\pm$ DE)	58 $\pm$ 11
Grado histológico, n	
1	3
2	2
3	1
Estadio, n	
II	2
III	2
IV	3
Síntomas B, n	3
N.º cadenas afectadas, mediana	3
Líneas de quimioterapia previas, media	3
LDH elevada, n	0
Dosis ^{90}Y -ibritumomab en MBq, media	1.028,6

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 70 meses. Durante este periodo fallecieron 6 pacientes, 4 por el propio LNH y su evolución y 2 por complicaciones (neumonía, y sepsis postrasplante). La SG fue de 96 ± 9 meses y la SLP fue de 54 ± 11 meses, como se aprecia en la figura 5.

Discusión

Posicionamiento

Por imposibilidad estratégica, no ha sido posible cuantificar el número de pacientes con LNH folicular tratados con otras líneas de quimioterapia y que podían haberse tratado con Zevalin®, ya que nuestro centro es referencia provincial para Medicina Nuclear y los pacientes se derivan de todos los hospitales. Por tanto, no conocemos el porcentaje de uso real de Zevalin® en LNH folicular, pero sí en qué situación se ha solicitado dentro del grupo de pacientes tratados. Así, como vemos en los resultados, la mayor parte de los pacientes (52,3%) se trataron con 3 o más líneas. Por otro lado, la recomendación de uso en pacientes mayores de 70 años no parece hacerse efectiva en nuestro grupo de pacientes, ya que representaron una tasa muy baja (14% del total)^{11,12}. En 17 pacientes (80,9%), el estadio inicial fue III-IV, la forma tal vez más habitual de presentarse

los LNH indolentes. En cuanto a la modalidad de terapia, la mayoría fue en pacientes con linfoma en recidiva/refractario (57%) y en terapia de «consolidación» de respuesta se utilizó en 7 pacientes (33,3%), 3 de ellos en LNH del manto. Por último, parece que pueden aumentar los tratamientos para «acondicionamiento» a trasplante con regímenes como Z-BEAM, indicación sin aprobación actual en nuestro país.

Revisando la guía NCCN, se recomienda RIT en primera línea en pacientes «ancianos y mal estado» y como segunda línea o subsecuentes, así como en linfomas transformados¹¹. En nuestra serie no se utilizó en pacientes ancianos como primera línea, fue más bien en pacientes con más de 2 líneas, pero sí como segunda línea, como aconseja la NCCN. La NCCN recomienda también la RIT en linfoma folicular transformado con o sin respuesta a quimioterapia, pero esta indicación en nuestro país no está aprobada. En pacientes con LNH transformado, tuvimos 2 pacientes, uno murió a los 8 meses y el otro obtuvo RP y entró en ensayo clínico de trasplante. También la NCCN y otros autores recomiendan RIT en consolidación^{11,15} y en nuestra serie se utilizó en el 33,3% de los pacientes en tratamientos de consolidación, aunque no solo en linfoma folicular, sino también en linfoma del manto. Por tanto, parece coincidir con algunas de las pautas marcadas por la NCCN.

No se cumple con las expectativas de la guía ESMO del 2014, que valora la RIT en pacientes de mayor edad con comorbilidad donde la quimioterapia no es apropiada, pero en segundo plano. Además, en tratamientos de consolidación-mantenimiento lo considera inferior a rituximab¹².

Por último, la guía GPC-LF (Sociedad Española de Hematología) del 2011, en tratamiento de inducción sugiere la posibilidad de usar rituximab como monoterapia en los pacientes de bajo riesgo y como otra alternativa puede valorarse la RIT, aunque debe considerarse todavía en fase experimental. No es el caso, ya que no se utiliza como inducción. Además, en tratamiento de recaída, no se considera la RIT y en general no parece muy proclive al uso de la RIT.

Por tanto, en cuanto a las guías actuales, parece que el uso de RIT con Zevalin® está más acorde con las pautas americanas que las europeas o españolas. Por otro lado, parece que se aplica en fases tardías con muchas líneas de quimioterapia previas, tal vez por el temor al uso de radiación, a pesar de que ha demostrado ser

bastante seguro y efectivo, y con menos efectos adversos que los agentes alquilantes.

Además de pacientes con linfoma folicular, el tratamiento con Zevalin® se utilizó fuera de indicación en un paciente con DLBCL para acondicionamiento a trasplante con Z-BEAM, como parte de un ensayo clínico y para explorar nuevas preparaciones a trasplante, donde parece existir un campo a explorar. También se usó en 3 pacientes con linfoma del manto para consolidación de respuesta, con recaída en 2 pacientes a los 6 y 24 meses, respectivamente, y otro paciente que se mantiene libre de enfermedad actualmente.

Por ello, parece que el posicionamiento de la RIT aún no está definido completamente y faltan estudios multicéntricos aleatorizados al respecto.

Seguridad

En relación con la hematotoxicidad, Witzig et al., en su primera publicación de Zevalin®, en 54 pacientes con linfoma folicular detectaron mayores tasas de neutropenia grado IV y menores de trombocitopenia grado IV (el 35 y el 9%, respectivamente) que en nuestro grupo (el 0 y el 19%, respectivamente). En su serie tenían una gran proporción de pacientes con afectación de la médula ósea, radioterapia previa y todos habían sido tratados con más de 4 líneas de tratamiento¹⁶. Adicionalmente, en pacientes con trombocitopenia previa a tratamiento con Zevalin®, con afectación de médula ósea < 25%, a pesar de dosis individualizada menor (0,3 mCi/kg), se encuentran tasas de trombocitopenia grado IV (13%), que se recuperan en 6-8 semanas, como sucede en nuestro grupo, y sin que parezca afectar a la efectividad¹⁷. En nuestra serie, solamente un 14% necesitó transfusión para corregir la hematotoxicidad, algo menos que en otras series, como la de Witzig et al. en 350 pacientes, con un 20% de pacientes trasfundidos¹⁸. Por tanto, es una toxicidad relativamente frecuente.

En cuanto a efectos adversos no hematológicos, como astenia, náuseas, catarros, etc., coincidimos en la levedad y la transitoriedad de los mismos, como refieren otros autores¹⁹. En nuestra serie, no encontramos infecciones graves, como se comenta en la ficha técnica, pero sí gran cantidad de infecciones de vías aéreas superiores, de carácter leve, manejables y transitorias.

En relación con la aparición de segundas neoplasias y el síndrome mielodisplásico descritos en la literatura^{16,18,20}, se detectó a 2 pacientes con neoplasia tras tratamiento, cáncer de recto y de próstata, que no son las neoplasias más asociadas a LNH folicular ya que estas parecen ser el cáncer de pulmón y el melanoma, según los registros de vigilancia epidemiológica como el Surveillance, Epidemiology and End Results²¹. Además, solo una paciente desarrolló síndrome mielodisplásico en el seguimiento, que es de una frecuencia similar a estudios previos e inferior a las tasas aparecidas tras quimioterapia con o sin rituximab²⁰. Así, estas complicaciones oncológicas detectadas no son al parecer atribuibles a Zevalin®.

Por tanto, Zevalin® es bien tolerado, puede producir unas citopenias que generalmente son reversibles y la severidad está relacionada con la afectación de la médula ósea y poliquimioterapias previas. Las citopenias se producen con una mediana nadir de 6-8 semanas y se recupera en aproximadamente un mes. Por ello, se hace recomendable realizar recuentos sanguíneos al menos cada 2 semanas postratamiento durante 8-10 semanas y valorar la necesidad de transfusión. Por otro lado, son raros los casos de síndrome mielodisplásico, aunque hay que estar expectante. En cuanto a los efectos adversos no hematológicos, son leves y fácilmente controlables.

Efectividad

Los pacientes respondieron globalmente al tratamiento con Zevalin®, con una tasa de respuesta global del 76,2%, casi todos

con respuestas completas (71,4%). Estos datos parecen muy favorables y superan a los primeros estudios de Witzig et al., con tasas de RC del 15%, aunque su grupo de pacientes presentaba peores índices pronósticos (masa bulky, más de 4 líneas de quimioterapia, etc.) y se asemeja más a estudios posteriores con mayor número de pacientes con tasas de respuesta global del 80% y tasas de RC del 30%^{16,19}, o de Wiseman et al., con tasas del 44% de RC y el 40% de RP¹⁷.

Zevalin® es un fármaco que ha demostrado ser muy efectivo. Así, cuando se compara Zevalin® con otros fármacos en monoterapia de pacientes con LNH folicular refractario, se detecta que las tasas de respuesta son mayores que con bendamustina²², idelalisib²³ o lenalidomida²⁴. Sin embargo, pese a estos trabajos, no es de primera elección. Nuestros datos también coinciden con una alta tasa de efectividad de la RIT.

En un estudio reciente con Zevalin® en primera línea en pacientes no tratados se obtuvieron hasta un 87% de respuesta global con RC del 56% y respuesta de larga duración del 35% de pacientes²⁵, por ello parece un fármaco útil para obtener respuestas completas y duraderas si se utiliza en fases más iniciales. De modo semejante, en nuestro grupo se obtuvo una tasa de respuestas de larga duración/remisión de enfermedad de un 33% de los pacientes (7 de 21) a pesar de no ser tratamientos de primera línea.

Tal como se ha descrito, aquellos pacientes que presentan respuestas completas tienen más probabilidad de tener una respuesta más duradera, incluso mayor que la de rituximab^{16,26}, como sucede en nuestro estudio (tabla 5). Asimismo, en consonancia con otros autores, hemos encontrado que en el grupo de pacientes con larga respuesta y en situación de remisión los niveles de LDH no estaban aumentados y, por tanto, debe considerarse en próximos estudios su verdadero valor pronóstico en la respuesta al tratamiento^{25,26}.

En terapia de «consolidación», en nuestra serie de 7 pacientes, 3 pasaron de RP a RC y 2 mantuvieron la RC, confirmando la tendencia de que es efectivo en esta situación, como describen otros autores con conversiones a RC de hasta un 77%, e incluso se triplica la efectividad en cuanto a SLP con un seguimiento de 8 años, como demuestra el estudio internacional FIT, y es por ello que se introduce el Zevalin® en programas de consolidación^{15,27}.

En cuanto a las tasas de supervivencia obtenidas en nuestro estudio, con medianas de SG de 96 meses y SLP de 54 meses, son superiores a las demostradas por Witzig et al. en sus primeros estudios, debido a las características de sus pacientes^{16,19}. Otros autores describen una mediana de tiempo a progresión o SLP menor, probablemente por el tiempo de seguimiento y la alta tasa de RC de nuestros pacientes^{17,18}. Por otro lado, las tasas de respuesta y supervivencia descritas en la literatura por estudios independientes con otros fármacos, como bendamustina, idelalisib y lenalidomida, parece que son mejores para Zevalin®²²⁻²⁴.

Por otro lado, en este estudio no ha sido valorada la calidad de vida durante el tratamiento con RIT mediante test estándar para ello. No obstante, la comodidad del tratamiento al ser dosis única, sin ingreso hospitalario y efectos secundarios controlables hace que los pacientes perciban el tratamiento con RIT con buenos índices de calidad de vida²⁸.

Por último, está por validar otras posibilidades del tratamiento con RIT, como las dosis repetidas fraccionadas, que parecen alcanzar mayores tasas de respuesta y supervivencia (respuesta global del 96%, con RC mayores del 70%, SG a 3 años del 95% y SLP del 58%)²⁹, o el acondicionamiento al trasplante con Z-BEAM, con ensayos clínicos desarrollándose actualmente para trasplantes de pacientes con DLBCL³⁰.

En cuanto a las limitaciones, podemos decir que es un estudio retrospectivo con pocos pacientes y que forman un grupo heterogéneo de difícil seguimiento por pertenencia a diversos hospitales. Se hacen necesarios estudios multicéntricos, aleatorizados,

comparativos con otras terapias, como R-bendamustina, entre otras, en primera línea y, tal vez, con dosis repetidas de Zevalin®.

Conclusiones

La RIT se posicionó como una tercera o incluso más tardía opción de tratamiento para LNH folicular refractario y se indicó frecuentemente fuera de las recomendaciones de las guías clínicas. Se obtuvo una alta tasa de RC y de remisiones duraderas, y presentó toxicidad hematológica frecuente pero en todo caso manejable. Los resultados obtenidos muestran que la RIT es eficaz, bien tolerada, segura y probablemente infrautilizada.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores manifiesta la existencia de conflictos de intereses.

No se ha recibido beca ni soporte financiero.

Bibliografía

- Sociedad Española de Oncología Médica. Linfoma no Hodgkin [consultado Nov 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es>.
- Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:1219–27.
- Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:516–22.
- Hiddeemann 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 German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725–32.
- Welgert O, Illidge T, Hiddeemann W, Dreyling M. Recommendations for the use of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. *Cancer*. 2006;107:686–95.
- Montoto S, Lopez-Guillermo A, Ferrer A, Perea G, Ferrer A, Camós M, et al. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol*. 2004;15:1484–9.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104:1258–65.
- Emmanouilides C. Radioinmunoterapia en los linfomas no Hodgkin: desarrollo histórico y estado actual. *Rev Esp Med Nucl*. 2006;25:42–54.
- Lehnert M, Ludwig H, Zojer N. Update on the rational use of Y-ibritumomab tiuxetan in the treatment of follicular lymphoma. *Onco Targets Ther*. 2009;2:199–208.
- Juweid ME. Radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: From clinical trials to clinical practice. *J Nucl Med*. 2002;43:1507–29.
- Non Hodgkin Lymphoma v4.2014. Clinical Practice Guideline. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [consultado 15 Dic 2014]. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2011;22(S-6):59–63.
- GPC-LF. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular. Grupo GELTAMO y Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2011 [consultado 10 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/GPC/GPC.474.Linfoma.folicular.pdf>.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.0). National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program: 2010 [consultado 15 Feb 2013]. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/forms/ctcae3.pdf>.
- Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:5156–64.
- Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Gordon LI, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:2453–63.
- Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, Witzig TE, Spies S, Bartlett NL, et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: A phase II multicenter trial. *Blood*. 2002;99:4336–42.
- Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:263–70.
- Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:3262–9.
- Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, Witzig TE, Li G, Revell S, et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:4285–92.
- Morton LM, Curtis RE, Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncol*. 2010;28:4935–44.
- Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results from a multicenter study. *Cancer*. 2010;116:106–14.
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370:1008–18.
- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5404–9.
- Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, Viardot A, Keller U, et al. 90 yttrium ibritumomab tiuxetan as first line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:308–13.
- Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer*. 2007;109:1804–10.
- Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZ, Salles G, et al. 90 yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma. Updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:1977–83.
- Andrade-Campos MM, Montes-Limón AE, Soro-Alcubierre G, Grasa JM, Lopez-Gómez L, Baringo T, et al. Long-term efficacy of (90)Y ibritumomab tiuxetan therapy in follicular non-Hodgkin lymphoma and health-related quality of life. *Ann Hematol*. 2014;93:1985–92.
- Illidge T, Mayes S, Pettengell R, Bates AT, Bayne M, Radford JA, et al. Fractionated 90 Y-ibritumomab Tiuxetan radioimmunotherapy as an initial therapy of follicular lymphoma: An international phase II study in patients requiring treatment according to GELF/BNLI Criteria. *J Clin Oncol*. 2014;32:212–8.
- Briones J, Novelli S, Garcia-Marco JA, Tomas JF, Bernal T, Grande C, et al. Autologous stem cells transplantation after conditioning with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus BEAM in refractory non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma: Results of a prospective, multicenter, phase II clinical trial. *Haematologica*. 2014;99:505–10.