

LINFOMAS FOLICULARES

INTRODUCCIÓN, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FACTORES PRONÓSTICOS

- Representan el 20-30 % del total de los LNH.
- La edad media de presentación es entre los 50 y 60 años.
- Son linfomas de células pequeñas o mixtos, con inmunofenotipo Pan B +, CD 5 - y CD 10 +.
- Frecuente expresión de la translocación (14;18), producto de la aposición del promotor del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina con el oncogen BCL-2, generando la hiperproducción de la proteína anti-apoptótica BCL-2.
- Habitual localización ganglionar, pudiendo afectar también bazo, médula ósea, sangre y anillo de Waldeyer.
- Localizaciones extraganglionares: piel, tracto gastrointestinal (en particular duodeno), anexos oculares, mama y testículo.
- Presentación generalmente en estadios avanzados, con frecuente compromiso de médula ósea (40-70 %), sólo un tercio de los pacientes se presentan en estadios iniciales.

La estrategia terapéutica óptima no está aún definida, y en ello pesan las tres características fundamentales de este grupo:

- larga sobrevida natural indolente con posibles remisiones espontáneas
- no curabilidad con tratamientos convencionales
- posibilidad de transformación histológica a formas de mayor agresividad

De allí el amplio espectro de enfoques terapéuticos propuestos, incluso con observación sin tratamiento en algunos casos.

El score pronóstico utilizado en los linfomas foliculares es el FLIPI 1 (Índice Pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares 1) (**Cuadro 1**).

Cuadro 2: grupos de riesgo de acuerdo a los criterios FLIPI-1.

• TRATAMIENTO INICIAL DE LOS LINFOMAS FOLICULARES

Estadios tempranos: I y II A (ganglios contiguos cuando es estadio II)

-Radioterapia. Las presentaciones localizadas de los linfomas foliculares ocurren en el 20 a 30 % de los casos (estadios I y II). Con radioterapia en campos comprometidos en dosis de 25 a 35 Gy se logra control a largo plazo y posiblemente curación. Aproximadamente el 50 % de los linfomas foliculares localizados se encuentran libres de recaída a los 15 años del tratamiento con radioterapia, si bien un número significativo de pacientes recae en forma sistémica fuera del campo irradiado. La radioterapia no se considera una buena opción para los pacientes con enfermedad voluminosa (mayor de 7 cm) y para los estadios II con más de tres áreas ganglionares comprometidas.

-Quimioinmunoterapia (R-CVP, R-CHOP, R-Bendamustina).

-Quimioinmunoterapia + RT.

-RT + monoterapia con rituximab.

-Monoterapia con rituximab y observación en casos seleccionados.

Estadios avanzados: constituyen la mayoría de los pacientes.

- En los estadios avanzados, asintomáticos y con baja carga tumoral, sin compromiso de órgano blanco y sin masa dominante, no existen evidencias de que el tratamiento precoz mejore el pronóstico de la enfermedad.

- En los estadios avanzados sintomáticos o con gran masa tumoral, diversos estudios randomizados demostraron la superioridad de la

inmunoquimioterapia por sobre la quimioterapia convencional en cuanto a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. El Grupo de Estudio de los Linfomas Foliculares (GELF) ha establecido criterios donde es indudable la indicación de tratamiento.

Criterios GELF

- Compromiso de >3 áreas ganglionares, cada una con un diámetro > 3 cm.
- Cualquier masa ganglionar o extraganglionar con un diámetro > 7 cm.
- Síntomas B.
- Esplenomegalia sintomática.
- Compresión de órganos
- Derrame pleural o ascitis.
- Citopenias (leucocitos < 1.0 x 10⁹/L y/o plaquetas <100 x 10⁹/L).
- Leucemia (> 5.0 x 10⁹/L de células malignas).

Cuando es indudable la indicación de inicio de tratamiento, suele resultar dilemática la decisión del esquema quimioterápico más apropiado.

Opciones:

Las opciones son variadas y comprenden: (VER ANEXO QUIMIOTERAPIA)

- R - CHOP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
- R - Bendamustina x 6 ciclos. (Nivel 1)
- R - CVP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
- Obinutuzumab – CHOP x 6 ciclos (Nivel 1)
- Obinutuzumab – CVP x 6 ciclos (Nivel 1)
- Obinutuzumab – Bendamustina x 6 ciclos (Nivel 1)
- *R² (Lenalidomida-Rituximab), no aprobado en Argentina.*
- Mantenimiento con Rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido

RC/RP, dosis de 375 mg/ m² cada 2-3 meses durante 2 años. En discusión, ya que demostró ventaja en PFS pero no en sobrevida global comparado con observación (Nivel 1)

En pacientes añosos, con comorbilidades o mal estado funcional se podrán considerar otras opciones terapéuticas:

- Monoterapia con rituximab (375 mg/m²/semanal x 4 dosis)
- Clorambucilo o ciclofosfamida +/- rituximab.

LINFOMAS FOLICULARES EN RECAÍDA

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular obtienen respuesta con el tratamiento inicial, con tasas de RC del 40 al 80 %. El tratamiento convencional no es curativo y casi todos los pacientes presentará recaída de la enfermedad. Menos del 10% de los pacientes no responden al tratamiento inicial comportándose como refractarios primarios.

La progresión y/o recaída de la enfermedad debe ser preferentemente documentada con biopsia para excluir transformación, especialmente en presencia de signos sospechosos de la misma (cifras elevadas de LDH, crecimiento desproporcionado de una localización, desarrollo de enfermedad extranodal, aparición de síntomas B, área hipercaptante en el PET/TC con SUV elevado).

En el caso de recaídas antes de los 2 años (POD24) la indicación es utilizar regímenes alternativos al de inicio y de ser posible consolidar con trasplante autólogo de médula ósea.

Opciones terapéuticas

- R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina x 6 ciclos
- Obinutuzumab-bendamustina x 6 ciclos seguido por mantenimiento con obinutuzumab 1000 mg cada 2 meses (Nivel 1)
- Rituximab monoterapia
- R^2 (*lenalidomida-rituximab*), *no aprobado en Argentina*

Mantenimiento con Rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m^2 cada 2-3 meses durante 2 años. (Nivel I)

Podrá considerarse (incluso en recaídas post trasplante autólogo de médula ósea), el uso de los radioinmunoconjugados (anticuerpos monoclonales ligados a isótopos radioactivos, como el I ¹³¹ o el Ytrio ⁹⁰). Se requiere que el paciente tenga una adecuada reserva medular y no presente infiltración masiva de médula ósea o compromiso extenso de bazo.

- **Nuevos agentes (en tercera línea)**

Idelalisib: es un inhibidor de PI3K aprobado como monoterapia en Argentina en 2019 para linfoma folicular recaído/refractario al menos a 2 tratamientos previos (tasa de respuesta global 56%, RC 14%). La dosis es 150 mg VO (2 veces por día). El tratamiento está indicado hasta progresión o toxicidad inaceptable. Atención a los EA más frecuentes: diarrea, colitis, tos, pirexia, fatiga, neutropenia y elevación de transaminasas. Apropiaada profilaxis con TMS y monitoreo de CMV.

Copanlisib EV fue recientemente aprobado por FDA (no aprobado por ANMAT).

ANEXO QUIMIOTERAPIA:

R-CHOP

Ciclofosfamida 750 mg/m² IV Día 1
Vincristina 1.4 mg/m² (hasta 2 mg) IV Día 1
Doxorrubicina 50 mg/m² IV Día 1
Rituximab 375 mg/m² IV Día 1
Prednisona 100 mg VO Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días

R-CVP

Ciclofosfamida 750 mg/m² IV Día 1
Vincristina 1.4 mg/m² (hasta 2 mg) IV Día 1
Rituximab 375 mg/m² IV Día 1
Prednisona 100 mg VO Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días

R-BENDAMUSTINA

Bendamustina 90 mg/m² IV Día 1 y 2
Rituximab 375 mg/m² IV Día 1
Ciclos cada 21 a 28 días

R-CLORAMBUCILO

Clorambucilo 0.1 a 0.5 mg/kg/día VO Día 1 a 10
Rituximab 375 mg/m² IV Día 1
Ciclos cada 28 días.

MONOTERAPIA CON RITUXIMAB

Rituximab 375 mg/m² IV Día 1, 8, 15 y

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Edición 2021. Sociedad Argentina de Hematología.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
- Marcus R., Solal Celigny P., Imrie K., et al. Mabthera (rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) chemotherapy improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2006, 108, abs 481
- Buske C., Kneba M., Lengfelder E., et al. Front-line combined immunochemotherapy (R-CHOP) significantly improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma. Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006, 108, abs 482
- Schulz H., Bohlius J., Trelle S, 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: 706-714
- Buske C., Hoster E, Dreyling M, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504-1508
- Van Oers M, Klasa R, Marcus R. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non Hodgkin's lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-3301

- Ghilmini M., Schmitz S, Cogliatti S, 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; 103: 4416-4423
- Witzig T., Flinn I., Gordon L, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non Hodgkin´s lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-3269
- Kenkre V, Kahl B. Follicular lymphoma: emerging therapeutic strategies. *Expert Rev. Hematol* 3 2010; 3(4): 485-495.
- Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4617-4626.
- Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2011; 22 (supp 6): 59-66.
- Salles G, Seymour JF, Offner F et al. PRIMA: a phase 3, randomized controlled trial. *The Lancet* 2011; 377: 42-51.