

Linfomas foliculares

Autores

Dra. Ardaiz, María del Carmen

Dra. Dragosky, Marta

Dr. Pavlovsky, Miguel

Dr. Riveros, Dardo

INTRODUCCIÓN

Los linfomas foliculares representan cerca del 20% del total de linfomas, con la mayor incidencia observada en Estados Unidos y Europa Occidental. La mayor frecuencia se observa en adultos en la sexta década de la vida, con una relación masculino/femenina de 1: 1,7; es poco frecuente en menores de 20 años, en los pacientes pediátricos hay predominio del sexo masculino. La presentación habitual es en ganglios linfáticos, afectando también bazo, médula ósea, sangre y anillo de Waldeyer. Las localizaciones extraganglionares pueden presentarse en piel, tracto gastrointestinal, en particular duodeno, anexos oculares, mama y testículos.

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta estadios avanzados, sólo un 1/3 presenta estadios I –II; la infiltración de la médula ósea se encuentra en el 40-70% de los casos.

DIAGNÓSTICO

- En todos los casos el diagnóstico será realizado por biopsia excisional de una localización ganglionar accesible, con revisión de un hematólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.
- La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.
- En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

- Realizar un adecuado panel de inmunohistoquímica: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, CCND1, CD21, CD23 ó
 - Análisis de los marcadores por citometría de flujo: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10
- Otras determinaciones útiles en algunas circunstancias:
- Estudio de biología molecular para detectar rearreglo BCL2
 - Citogenética o FISH para investigación de traslocación (14;18), (8;14) o variantes.

FACTORES PRONOSTICOS

Criterios GELF (Grupo de Estudio de Linfomas Foliculares)

- 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
- Derrame pleural o ascitis
- Citopenias: (leucocitos $< 1.0 \times 10^9 / L$ y/o plaquetas $< 100 \times 10^9 /L$)
- Leucemia ($> 5.0 \times 10^9 /L$ de células malignas)

FLIPI 1 Y 2

Parametros	factores adversos Flipi 1	factores adversos Flipi 2
Edad	≥ 60	≥ 60
Estadio Ann Arbor	III-IV	infiltración de médula ósea
Nivel de hemoglobina	< 12 g /dl	< 12 g /dl
Láctico dehidrogenasa beta 2 microglobulina	$>$ nivel normal	elevada
Número de sitios ganglionares	> 5	diámetro de ganglio linfático > 6 cm

	Número de factores adversos
Bajo	0 - 1
Intermedio	2
Alto	3

FLIPI 1 : Solal Celigny, et al, Blood 2004 ;104 : 1258-1265

FLIPI 2 : Federico M, et al , Journal of Clinical Oncology 2009; 27: 4555-4562

TRATAMIENTO DE ESTADIOS TEMPRANOS

DEFINICIÓN DE ESTADIOS TEMPRANOS

Estadios I y II A (ganglios contiguos cuando es estadio II)
Grado I-II y grado IIIa (OMS)

TRATAMIENTO OPCIONES

1. RADIOTERAPIA (OPCIÓN PREFERIDA) NIVEL I

Las presentaciones localizadas de Linfomas Foliculares ocurren en el 20-30% de los casos (estadios I-II). Luego de moderadas dosis de radioterapia (25-35 Gy) se logra control a largo plazo y posiblemente cura. El control local se logra con radioterapia en campos comprometidos, un número significativo de pacientes recaen en forma sistémica fuera del campo comprometido. Aproximadamente 50% de los linfomas no Hodgkin localizados se encontrarán libres de recaída a los 15 años del tratamiento de radioterapia

No sería una opción la radioterapia para enfermedad ganglionar voluminosa (> 10 cm) y > de 3 áreas ganglionares comprometidas

2. QUIMIO-INMUNOTERAPIA

RCVP-RCHOP	nivel II A
R-Bendamustina	nivel II B

3. QUIMIOINMUNOTERAPIA + RT (MEJORAN LA SLP NO LA SG) NIVEL II B

– Control y observación (para quienes la toxicidad de la radioterapia sobrepasa los beneficios) o por preferencia del paciente. nivel II B

RADIOTERAPIA DOSIS Y CAMPOS

Área ganglionares comprometida (IFRT) es de elección vs región ganglionar comprometida (EFRT)

Dosis: 25-35 Gy

BIBLIOGRAFÍA

1. Long-Term Outcomes for Patients With Limited Stage Follicular Lymphoma. Involved Regional Radiotherapy Versus Involved Node Radiotherapy. Belinda A. Campbell, Nick Voss, Ryan Woods; Randy D. Gascoyne, ; James Morris,; Tom Pickles,; Joseph M. Connors, and Kerry J. Savage,. Cancer August 15, 2010; 3797-3806
2. NCCN guidelines. 2012
3. Radiation Therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Hematol Oncol. 2005 Mar;23(1):10-7.
4. Stage I and II follicular non-Hodgkin's Lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol. 2004 Apr 15;22(8):1454-9. Epub 2004 Mar 15. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ.
5. McLaughlin P, Fuller L, Redman J, et al. Stage I-II lowgrade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. Ann Oncol. 1991;2(suppl 2):137-140.
6. MacManus 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;14:1282-1290

TRATAMIENTO DE ESTADIOS AVANZADOS

TRATAMIENTO INICIAL

1. CONSIDERACIONES GENERALES

En los últimos años se han registrado avances significativos en el tratamiento del linfoma folicular (LF). Varios estudios fase 3 demostraron que en los estadios III/IV sintomáticos o con masa tumoral elevada, la utilización inicial de inmunoquimioterapia (rituximab + quimioterapia) fue superior a quimioterapia sola. Por el contrario, hasta hoy no se ha demostrado ningún beneficio de la intervención temprana en enfermos asintomáticos, sin compromiso de órgano blanco y sin masa dominante.

Por este motivo el Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire (GELF) ha establecido criterios para decidir el comienzo del tratamiento, el que además debe ser altamente individualizado según la edad, las preferencias del paciente, la coexistencia de enfermedades asociadas, el perfil de eventos adversos precoces o tardíos, y la posibilidad de realizar altas dosis de quimioterapia en algún momento de la evolución.

2- RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LOS ESTADIOS AVANZADOS

- a. Pacientes que no reúnen ningún criterio del sistema GELF
 - Abstención de tratamiento (nivel IIa)
 - Pueden considerarse las opciones terapéuticas indicadas para los pacientes que cumplen los criterios GELF (nivel II B)
- b. Pacientes con ≥ 1 criterio del sistema GELF
 - R -CHOP/21 x 6-8 ciclos (nivel I)
 - R- CVP/21 x 6 - 8 ciclos (nivel 1)
 - R- Bendamustina x 6 ciclos (nivel II A)
Luego, y si se obtuvo RC, RP, RCU, iniciar mantenimiento con rituximab, una dosis de 375 mg/m² cada 2 meses durante 2 años (nivel 1)
- c. Pacientes con ≥ 1 criterio del sistema GELF , añosos o con comorbilidades o mal estado funcional
 - Rituximab
 - Clorambucilo o ciclofosfamida \pm rituximab
 - Radioterapia en campos comprometidos, para enfermedad sintomática local con masa dominante.
 - Terapia paliativa

BIBLIOGRAFÍA

1. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Marcus R. Clinical Oncology. 2006;19:38-49*
2. How I treat indolent lymphoma. *Gribben JG. Blood.2007;109:4617-4626*
3. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy(PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Salles G.,Seymour JF.,Offner F., et al.The Lancet.2011;377:42-51*

TRATAMIENTO DE RECAÍDOS Y REFRACTARIOS

La gran mayoría de los pacientes con diagnóstico de Linfoma Folicular obtienen una respuesta al tratamiento inicial con los recursos terapéuticos actuales, alcanzando RC en porcentajes del 40 al 80%, de acuerdo al régimen instituido. La terapéutica convencional no es curativa, y casi todos los pacientes presentan progresión de la enfermedad; menos del 10% de los pacientes no responden al tratamiento inicial y se consideran refractarios.

Los pacientes alcanzan control de la enfermedad pero forma parte de la historia natural de la misma, que el período libre de síntomas no sea prolongado y la aparición de recaídas múltiples en general cada vez de menor duración, hasta la aparición de quimioresistencia.

Se consideran *factores favorables de sobrevida* luego de la recaída: edad < de 60 años, remisión completa previa y duración de la respuesta mayor a 1 año.

DEFINIMOS COMO RECAÍDA O PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

- Aparición de nuevas adenopatías mayores de 1,5 cm en cualquier eje
- aumento de 50% ó > del diámetro mayor en una lesión ya identificada
- aumento de tamaño del hígado y/o bazo
- nuevas localizaciones
- aumento del 50% ó > en la suma del producto de los diámetros (SPD) en más de un ganglio o en cualquier lesión previa
- nuevo o recurrente compromiso de la médula ósea.

La incorporación del PET en el estudio de los pacientes introduce el siguiente criterio:

Presencia de lesiones PET positivas si el linfoma es captante de FDG o si era positivo previo al tratamiento.

Al producirse una recaída pueden utilizarse los tratamientos usuales de primera línea, incluyendo el inicial si la recaída se produce luego de más de un año de la respuesta inicial.

En el caso de recaídas precoces (menos de 1 año) o agresivas la indicación es de regímenes alternativos al utilizado de inicio y de mayor intensidad.

La elección de tratamiento se basa en los criterios de GELF, como en el diagnóstico inicial.

La progresión y/o recaída de la enfermedad debe ser documentada con estudio histológico para excluir transformación, en especial en presencia de:

- elevación de LDH
- crecimiento desproporcionado en una localización
- desarrollo de enfermedad extranodal
- aparición de síntomas constitucionales

En el PET, áreas con SUV mayores a 13 son sospechosas de transformación, pero no reemplazan a la biopsia. Su identificación permite dirigir el área de biopsia.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO

El régimen de rescate depende de la eficacia del primer tratamiento.

INMUNOQUIMIOTERAPIA

Protocolos R-CVP , R-CHOP

Protocolos con fludarabina: F-CR, F-CMR, FR

Protocolos con bendamustina: BR: bendamustina, rituximab, B+dexametasona

RADIOINMUNOTERAPIA

Ha sido utilizada en pacientes añosos con comorbilidades y como consolidación.

I 131-tositumumab y Y90 ibritumomab tiutexan.

I 131 tositumumab ha sido usado en pacientes refractarios o transformados

NUEVOS AGENTES

Lenalidomida, sola o en combinación con rituximab

Anticuerpo anti CD 20 ofatumumab, como monoterapia en pacientes resistentes al rituximab

TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El empleo de altas dosis de quimioterapia, seguido de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos demostró prolongación del período libre de síntomas y la sobrevida global, en pacientes recaídos y refractarios y es una opción en enfermedad quimiosensible.

El trasplante alogeneico está asociado a mayor incidencia de muerte relacionada al trasplante (30-40% para el mieloablativo y 25% para el no mieloablativo). Ha sido utilizado en pacientes jóvenes de alto riesgo, muy seleccionados.

MANTENIMIENTO

Los pacientes que alcanzan remisión luego de la segunda línea de tratamiento se benefician con mantenimiento con rituximab, una dosis cada 12 semanas durante 2 años.(nivel 1)

BIBLIOGRAFIA

- 1.Harris N, de Leval L, Ferry J. Follicular lymphoma. Hematopathology. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C 2011, p 267-290. Elsevier Saunders, Philadelphia
2. Solal Celigny, et al, Blood 2004 ;104 : 1258-1265. Federico M, et al , Journal of Clinical Oncology 2009; 27: 4555-4562

3. Long-Term Outcomes for Patients With Limited Stage Follicular Lymphoma. Involved Regional Radiotherapy Versus Involved Node Radiotherapy. Belinda A. Campbell, Nick Voss, Ryan Woods; Randy D. Gascoyne, ; James Morris,; Tom Pickles,; Joseph M. Connors, and Kerry J. Savage, Cancer August 15, 2010; 3797-3806
4. NCCN guidelines. Version 3.2012. Follicular Lymphoma
5. Radiation Therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. Tsang RW, Gospodarowicz MK. Hematol Oncol. 2005 Mar; 23(1):10-7.
6. Stage I and II follicular non-Hodgkin's Lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol. 2004 Apr 15; 22(8):1454-9. Epub 2004 Mar 15. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ.
7. McLaughlin P, Fuller L, Redman J, et al. Stage I-II lowgrade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. Ann Oncol. 1991; 2(suppl 2):137-140.
8. MacManus 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; 14:1282-1290
9. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. Marcus R. Clinical Oncology. 2006; 19:38-49
10. How I treat indolent lymphoma. Gribben JG. Blood.2007; 109:4617-4626
11. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy(PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Salles G.,Seymour JF.,Offner F., et al.The Lancet.2011;377:42-51
12. Revised Response Criteria por Malignant Lymphoma. Cheson B., Pfistner B.,Juweid M.,Gascoyne R.,et al. JCO February 10,2007 vol 25 , N*5:579-86
13. Reassessing the Standard of Care in Indolent Lymphoma: A Clinical Update to Improve Clinical Practice. Mathias Rummel. The Journal of the Nat Comprehensive Cancer Network. 2010 ;8:S-1-S-14
14. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse-refractory follicular lymphoma in patients both with and without rituximab during induction, results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Van Oers MH.,Klasa R., Marcus RE. et al. Blood 2006,108;3295-3301
15. Autologous stem cell transplantation in Follicular lymphoma. A systematic review and meta analysis. Al Khabori.JNCI J Natl Cancer Inst ,2012; 104 (1) 18-28
16. What is the Best Strategy for Incorporating New Agents into the Current Treatment of Follicular Lymphoma? Sonali M. Smith.2012 by American Society of Clinical Oncology; 481- 487
17. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice . Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Dreyling M.,Ghielmini M., Marcus R. et al. Ann Oncol (2011) 22 (suppl 6) ;59-63
18. Revised Response Criteria por Malignant Lymphoma. Cheson B.,Pfistner B.,Juweid M.,Gascoyne R.,et al. JCO February 10,2007 vol 25 ,N*5:579-86
19. NCCN Guidelines, Version 3.2012. Follicular Lymphoma (grade 1-2)
20. Reassessing the Standard of Care in Indolent Lymphoma: A Clinical Update to Improve Clinical Practice. Mathias Rummel. The Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010;8:S-1-S-14
21. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse-refractory follicular lymphoma in patients both with and without rituximab during induction, results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Van Oers MH.,Klasa R., Marcus RE. et al. Blood 2006,108;3295-3301
22. Autologous stem cell transplantation in Follicular lymphoma. A systematic review and meta analysis. Al Khabori.JNCI J Natl Cancer Inst ,2012; 104 (1) 18-28
23. What is the Best Strategy for Incorporating New Agents into the Current Treatment of Follicular Lymphoma? Sonali M. Smith.2012 by American Society of Clinical Oncology; 481- 487
24. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Dreyling M.,Ghielmini M., Marcus R. et al. Ann Oncol (2011) 22 (suppl 6) ;59-63