

Linfoma folicular estadio IA

Stage IA Follicular Lymphoma: An Argentinian Survey

Stemmelin GR, Pavlovsky A, Basquiera AL, Zoppegno L, Rodriguez A, Zerga M, Dragosky M, Márquez M, Beligoy L, Cranco S, Cugliari MS, Enrico A, Gotta D, Pavlovsky M, Guanchiale L, Prieto S, Caeiro G, Golubitzky V, Bunzel S, Jaureguiberry R, Riva ME, Cerana S.

Sub-Comisión de Linfoma. Sociedad Argentina de Hematología.

Trabajo pre-seleccionado a premio en el marco del XXII Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología

stemmelingr@gmail.com

Fecha de recepción: 15/08/2015
Fecha de aprobación: 26/02/2016



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 1: 35-41
Enero - Abril 2016

Palabras clave: Linfoma folicular.
Linfoma Folicular estadio temprano

Keywords: Follicular lymphoma.
Early stage follicular lymphoma

Resumen

Los linfomas foliculares (LF) en estadio temprano serían la excepción a la premisa de incurabilidad de la enfermedad y en teoría, pacientes (ptes) con estadios I A (EIA) tendrían la máxima posibilidad de curación. Si bien no existe un tratamiento (tto) estándar, la radioterapia (radioTx) local ha sido invocada como la opción más adecuada. Con el propósito de analizar la conducta terapéutica y evaluar resultados en nuestro medio en LF EIA, la Sub-comisión de Linfoma de la Sociedad Argentina de Hematología diseñó este trabajo retrospectivo.

Población: Ptes portadores de LF EIA nodales diagnosticados por Bx excisional entre 01/2000 y 04/2015. La estadificación debía incluir TC y/o PET/TC más Bx de MO en los que no se utilizó PET/TC. Los ptes con LF grado 3b y LF extranodales fueron excluidos.

Resultados: 64 ptes de 18 instituciones fueron analizados. Edad 53,7 a (r, 30-81); Sexo M:F 30/34; Grado OMS, 1:34, 2:24 y 3a:6; FLIPI, bajo 62 e intermedio 2. Localizaciones: inguinal 36 (56%),

cervical 14 (22%), axilar 3 (5%) y otros 11 (17%). Ganglio único 54 (85%), quedando sin ganglios luego de la Bx (“estadio 0: E0”), 46/64 (72%). Ganglio >5 cm: 10 ptes (16%). Sólo se realizó PET/TC en el 17%. Al diagnóstico recibieron algún tto 55 ptes (86%). De los 9 ptes no tratados, 6 no tenían ganglio residual (E0). Los ttos de 1^{ra} línea fueron variados: RadioTx 26 (47%), InmunoQT 10 (18%), RadioTx + rituximab monodroga (RM) 8 (15%), RadioTx + InmunoQT 5 (9%), RadioTx + QT 2 (4%), QT 2 (4%), RM 2 (4%). El 74,5% recibió RadioTx. Con un seguimiento medio de 65 meses, 60 ptes (94%) siguen vivos. Sólo 2 ptes fallecieron por el LF. Al momento del reporte se encuentran en IRC 45 ptes (75%), 2RC 9 ptes (15%) y con enfermedad más avanzada 6 ptes. Hubo 6 casos (9.3%) de transformación a DCGB. No se reportaron 2^{das} neoplasias asociadas a RadioTx o QT. El 30% de los casos fueron considerados “curados” por sus médicos tratantes. A 5 años la SLP y SG fueron 75%±12 y 98%±3.5,

respectivamente. Ambas curvas alcanzaron plateau a partir de los 10 años (**Figura**). Sexo, edad, localización, ganglio único, tamaño (>5cm), E0, FLIPI, conducta expectante, uso de RadioTx y uso de QT no mostraron ser variables significativas para SLP. No se identificó factor pronóstico adverso.

Conclusiones: La presente es una de las series más numerosas de LF EIA reportadas en la literatura. Por la naturaleza retrospectiva del estudio no se puede descartar sesgo por mayor reporte de casos vivos. Plantear que se ha alcanzado la curación en una entidad con recaídas tan alejadas como el LF siempre es debatible, sin embargo, entendemos que las siguientes conclusiones son válidas y consistentes: 1) un porcentaje (probablemente ≥40%) es curable, 2) la curación puede alcanzarse con diferentes conductas y aún sin tto en ptes con E0, 3) por su falta de ventaja y toxicidad alejada, la exposición a QT parecería ser evitable en 1^{ra} línea y 4) la expectativa de supervivencia a 10 años es >90%.

Summary

In theory, the rare early-stage presentation of follicular lymphoma (FL) is curable with local treatment, although the concept of curability is difficult to define in an entity with a pattern of very distant relapses in time. Most studies report stages I and II together, but in fact stage II displays different forms of clinical presentation, many of which seem incurable beforehand. In contrast, most patients with nodal stage IA (s-IA FL) present with unique peripheral lymphadenopathy, which is accessible to local treatment. Despite international practice guidelines advocate radiotherapy (RT) as the preferred initial therapy, there are not prospective studies to support such approach; indeed, published surveys have reported dissimilar treatments. With the aim of analyzing the medical approach of s-IA FL patients at diagnosis and subsequent evolution, the Lymphoma Subcommittee of the Argentinian Society of Hematology (SAH) undertook the present survey.

Methods

Multicenter retrospective study. An “ad hoc” form was distributed among all members of SAH. Inclu-

sion criteria: nodal s-IA FL grades 1/2/3a patients (pts) diagnosed between January 2000 and April 2015. Patients had to have been staged with PET/CT SCAN and/or CT and bone marrow biopsy.

Results

A total of 64 pts (30 males, 34 females) with a median age of 53.7 years (range 30-81) were included. OMS grades were 1: 34, 2: 24 and 3a: 6 pts. FLIPI score was low-risk in 62 pts and intermediate-risk in 2 pts. Lymph node regions: inguinal 36 (56%), cervical 14 (22%), axillar 3 (5%) and others locations 11 (17%). After biopsy, 46 out of 54 patients with just one lymph node had no detectable disease (“stage 0”). Ten pts (16%) had lymph nodes greater than 5 cm. PET/TC was performed in the most recent cases (17%). At diagnosis, 55 pts (86%) received some kind of treatment. Among the 9 patients without treatment (“W&W group”), 6 pts had not residual mass (s-0).

Frontline treatments were varied: RT 26 (47%), immunochemotherapy (R-chemo) 10 (18%), RT + rituximab (R) 8 (15%), RT + R-chemo 5 (9%), RT +

chemotherapy 2 (4%), chemotherapy 2 (4%) and R 2 (4%). RT alone or combined was chosen in 74.5% of cases. With a mean follow-up of 65 months, 60 patients (94%) are alive. Lymphoma progression was the cause of death in only 2 pts. At time of this report, 45 pts (75%) are in 1CR, 9 pts (15%) in 2CR and 6 pts (10%) present more advanced disease. Six pts (9.3%) suffered transformation to DLBCL. There were no secondary malignancies associated with RT and/or chemotherapy. According to a subjective assessment by the treating physicians, 30% of patients were considered AS cured. Five-years PFS and OS were 75%±12 and 98%±3.5, respectively. Both Kaplan-Meier curves (PFS and OS) showed plateau from 10 years of follow-up. None of the variables and categories analyzed (sex, age, localización, unique vs. multiple lymph nodes, size \geq <5cm, stage 0, FLIPI score, any treatment vs. W&W, RT

vs. non- RT, R-Chemo vs other treatment) were significant in terms of PFS. In this regard, we could not identify any adverse prognostic factor.

Conclusion

This is one of the largest series of s-IA FL reported in the literature. With the well-known limitations of a retrospective study, we believe that the following conclusions are robust enough: 1) s-IA FL is curable and this goal probably might be reached in more than 40% of cases, this cure could be obtained with different therapeutic approaches, even without treatment in s-0 FL patients, 3) considering the risk of long-term toxicity and lack of advantages over other treatments, chemotherapy should be avoided at baseline and 4) patients with s-IA FL present high survival expectancy (>90% at 10 years).

Introducción

El linfoma folicular (LF) se presenta en forma localizada, estadio I y II, en menos del 25% de los casos. Si bien no existe ningún trabajo randomizado, la radioterapia localizada (RadioTx) es considerada el tratamiento de elección⁽¹⁻²⁾, atribuyéndosele la capacidad de lograr la curación en algunos pacientes (pacientes).

La mayoría de las series analizan en forma conjunta a los estadios I y II, lo cual dificulta la interpretación de los datos ya que en estadio II se incluyen presentaciones muy heterogéneas, algunas de las cuales, a priori, serían difícilmente curables⁽³⁻⁴⁾.

El LF estadio IA nodal (LF IA) es muy infrecuente, representando menos del 10% de los LF. En la práctica muchos de estos casos se presentan como una única adenomegalia, que luego de ser reseca por biopsia excisional, deja al paciente sin evidencia de enfermedad residual, situación que algunos autores mencionan como “estadio 0” (E0)⁽⁵⁾. No existen recomendaciones terapéuticas específicas para el E0. El uso de RadioTx podría considerarse innecesario y quizás otras alternativas terapéuticas, como rituximab monodroga, más racionales. Recientemente el National LymphoCare Study refleja este dilema en la “vida real” en EEUU, donde sólo 23% de los pacientes con LF IA recibieron sólo RadioTx⁽⁶⁾.

La curabilidad del LF en estadios tempranos ha sido aceptada como un hecho, pero lo cierto es que el patrón particular de recaídas de los LF, con eventos que suceden aún después de 10 años, nos obliga a dudar de esta aseveración.

Objetivos del estudio

1. Analizar la conducta terapéutica en la “vida real” en Argentina ante el diagnóstico de LF IA.
2. Evaluar la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) del LF IA, así como los factores que puedan influir sobre las mismas.
3. Intentar determinar si el LF IA es potencialmente curable y en caso de ser así, cuál/les serían las estrategias terapéuticas para alcanzar la curación.

Material y métodos

El presente es un estudio retrospectivo, multicéntrico, diseñado y realizado por la Sub-comisión de Linfoma de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Se incluyeron pacientes (pacientes) portadores de LF EIA nodales diagnosticados por biopsia excisional entre 01/2000 y 04/2015. La estadificación debía incluir TC y/o PET/TC más biopsia de médula ósea en los que no se utilizó PET/TC. Los

pacientes con LF grado 3b y LF extranodales fueron excluidos. Para el relevamiento de los datos se desarrolló una grilla “ad hoc” distribuida entre los socios de la SAH. Los resultados de SLP y SG fueron reportados \pm 1DS. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATISTICA 7. Se utilizaron las siguientes pruebas para comparar variables: t-test, chi cuadrado, log rank test para curvas de supervivencia Kaplan-Meier y se proyectó un estudio de regresión múltiple de Cox.

Resultados

Sesenta y cuatro pacientes de 18 instituciones fueron reportados. En la **Tabla 1** se describen las características de la población analizada.

Sólo se realizó PET/TC en 11 (17%) pacientes, siendo éstos aquéllos con diagnóstico más reciente. Al momento del diagnóstico recibieron algún tratamiento 55 (86%) pacientes. Entre los 9 pacientes no tratados, 6 no tenían aparente enfermedad residual luego de la biopsia (estadio 0). Los tratamientos de primera línea fueron muy variados, ver **Tabla 2**. La dosis de rituximab monodroga en todos los casos fue 375 mg/m² e.v. x 4 dosis, semanales. La RadioTx fue en todos los casos de campo comprometido (IFRT) con dosis entre 30-45 Gy. En total 41 pacientes (64%) recibieron RadioTx y 19 pacientes (30%) QT/inmunoQT.

Tabla 1. Características de la población.

	n: 64 (%)
Edad	53,7 años (rango 30-81)
Sexo M:F	30:34
Grado OMS	
1	34 (53)
2	24 (37.5)
3a	6 (9.5)
FLIPI	
Bajo	62 (97)
Intermedio	2 (3)
Localizaciones	
Inguinal	36 (56)
Cervical	14 (22)
Axilar	3 (5)
Otros	11 (7)
Adenomegalia > 5 cm	10 (16)
Ganglio único	54 (85%)
“Estadio 0” luego de la biopsia	46 (72%)

Tabla 2. Descripción de los tratamientos de primera línea.

	N: 55 (%)
Sólo RadioTx	26 (47)
Inmunoquimioterapia (Inmuno QT)	10 (18)
R-CHOP x 6	2
R-CHOP x 3	3
R-CVP x 3	5
RadioTx + rituximab monodroga	8 (15)
RadioTx + InmunoQT	5 (9)
R-CHOP x 3	1
R-CVP x 3	3
R-CVP x 6	1
RadioTx + QT	2 (4)
CVP x 3	
CVP x 6	
QT	2 (4)
CVP x 3	2
Rituximab	2 (4)

Con un seguimiento medio de 65 meses (5.4 años), 60 pacientes (94%) permanecen vivos. Sólo 2 pacientes fallecieron como consecuencia de progresión del linfoma. Al momento del reporte se encuentran en primera remisión completa (1RC) 45 pacientes (75%), en 2RC 9 pacientes (15%) y con enfermedad más avanzada 6 pacientes (10%).

Seis pacientes (9.3%) sufrieron transformación a linfoma difuso a células grandes B (DCGB). No se reportaron segundas neoplasias asociadas a RadioTx y/o QT. El 30% de los casos fueron considerados como “curados” por los médicos tratantes.

A 5 años, la SLP y SG fueron 75% \pm 12 y 98% \pm 3.5, respectivamente, **Figura 1 y 2**. La curva de Kaplan-Meier para SLP mostró meseta a partir de los 10 años. Ocho pacientes (12.5%) permanecen en 1RC con más de 10 años de seguimiento. La mediana de supervivencia no fue alcanzada en SLP y SG.

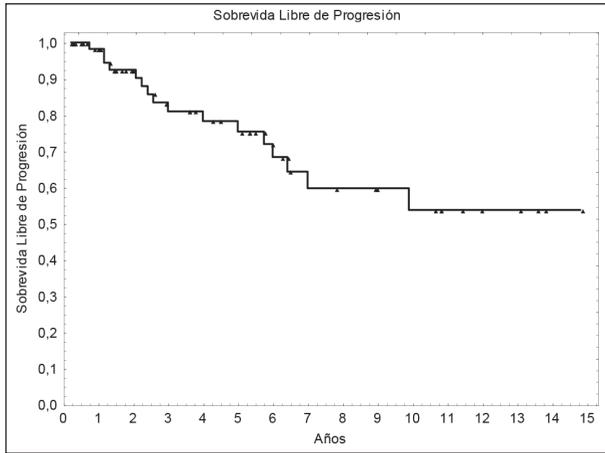


Figura 1. SLP para toda la población.

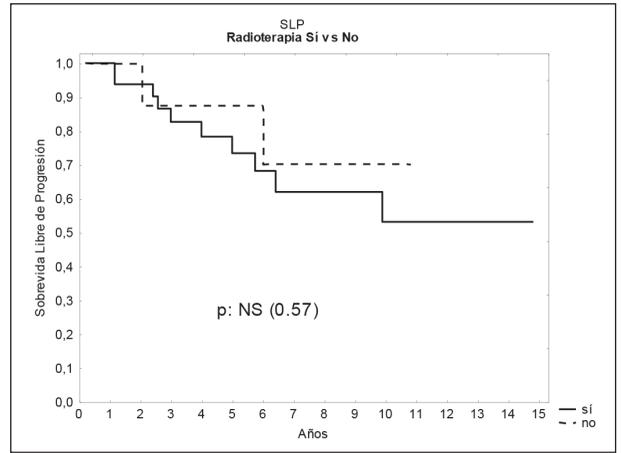


Figura 3. SLP, según administración de RadioTx

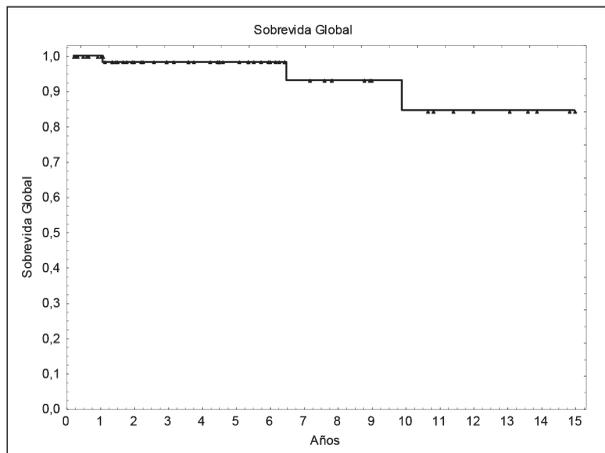


Figura 2. SG para toda la población.

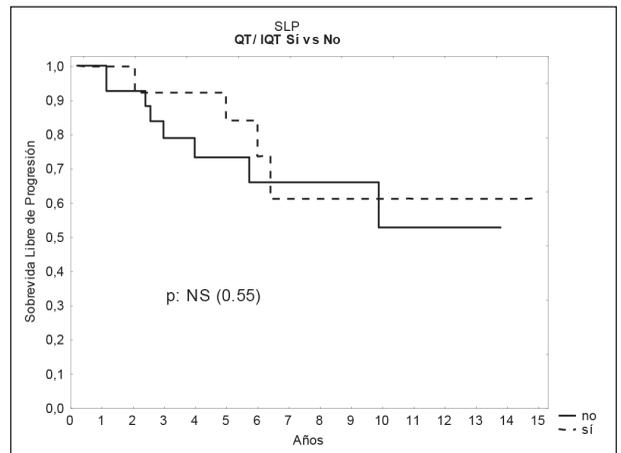


Figura 4. SLP, según administración de QT o InmunoQT

En el análisis univariado no se identificó ninguna variable como significativa en términos de SLP, de manera tal que no se justificó la realización de un análisis multivariado, ver **Tabla 3** y **Figuras 3, 4 y 5**.

Tabla 3. Análisis univariado para SLP.

	p (long rank test)
Sexo	0.60
Edad >>60	0.55
Ganglio único (sí-no)	0.77
Ganglio >> 5cm	0.60
FLIPI (bajo-intermedio)	0.77
Estadio 0 (sí-no)	0.96
Localización (inguinal vs otras)	0.88
RadioTx (sí-no)	0.57
QT / Inmuno QT (sí-no)	0.55
W&W (sí-no)	0.60

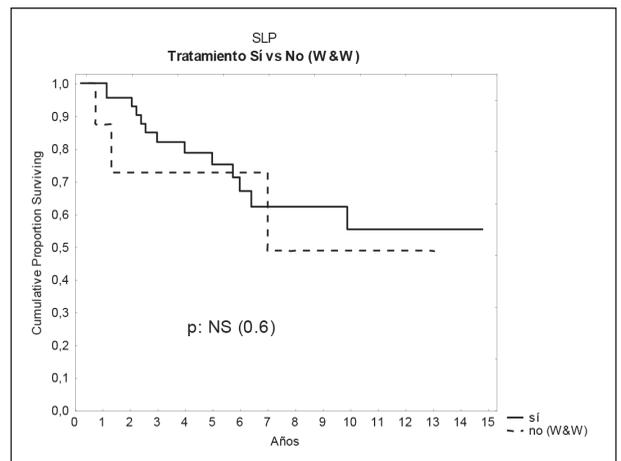


Figura 5. SLP, según tratamiento o conducta expectante (W&W)

Discusión

La falta de estudios prospectivos randomizados sobre tratamiento del LF IA se debe a su muy baja incidencia y el patrón de recaídas alejadas de los

LF. Esto último, implica que las conclusiones de un eventual estudio se alcancen probablemente cuando ya no son relevantes. De manera tal que parece inevitable tener que recurrir a análisis retrospectivos. Este estudio multicéntrico realizado por la Subcomisión de Linfoma de la SAH logra reclutar un número muy significativo de casos que entendemos nos permite conocer el comportamiento terapéutico en nuestra “vida real”, sacar conclusiones sobre las diferentes opciones y demostrar la “curabilidad” del LF IA. Pero al mismo tiempo, no debemos desconocer el sesgo de selección potencial de este estudio retrospectivo que abarca un amplio periodo (15 años).

Definir curación en una patología con recaídas muy alejadas es siempre incierto. Algunos autores consideran que un paciente está curado cuando de acuerdo a experiencia previa, las probabilidades de recaída son menores al 5% y otros exigen la presencia de meseta en las curvas de supervivencia libre de eventos y/o SLP⁽⁷⁾. En nuestra casuística se evidencia meseta a partir de los 10 años tanto en las curvas de K-M de SLP como de SG. Esta situación creemos que nos habilita a manifestar que un porcentaje de casos, alrededor del 40%, son curables. Este punto es esencial, ya que nos obliga a abordar al paciente con el objetivo de alcanzar la curación con la menor toxicidad posible.

Un dato llamativo de este relevamiento es que 30% de los pacientes recibieron QT. Si bien el National LymphoCare Study reporta ventajas del tratamiento sistémico sobre la RadioTx sola⁽⁶⁾, lo cierto es que la mayoría de la evidencia publicada, así como nuestro resultados, desaconsejan el uso de QT en pacientes con LF IA⁽¹⁻²⁾.

La radioTx en campo comprometido (IFRT) como único tratamiento fue la opción más elegida en nuestra población, coincidiendo con la mayoría de los reportes.

La toxicidad de la IFRT es menor y, si bien no existe dosis recomendada, en la presente casuística el rango fue de 30-45 Gy. Numerosos trabajos recientes plantean la necesidad de evaluar el agregado de inmunoterapia (rituximab) en un intento de aumentar las probabilidades de curación⁽⁸⁻¹³⁾. En nuestra serie, 8 ptes recibieron terapia combinada, asociando RadioTx más rituximab monodroga.

Uno de los aspectos más interesantes de este estudio es la alta proporción de pacientes con E0 luego de

la biopsia excisional. La conducta elegida ante esta situación fue variada entre las instituciones, algunos optaron por irradiar igual la región, otros por rituximab monodroga en un intento de erradicar mínima enfermedad no detectable y algunos prefirieron la conducta expectante. Con las tres alternativas la SLP fue excelente.

Como ya ha sido reportado por la British Columbia⁽¹⁴⁾, en nuestra serie también la incidencia de transformación a DCGB fue inferior a la observada en LF avanzado (2%/año).

En definitiva, consideramos que las siguientes conclusiones son válidas y consistentes:

1. Un porcentaje (probablemente $\geq 40\%$) es curable.
2. La curación puede alcanzarse con diferentes conductas y aún sin tratamiento en E0.
3. Por su falta de ventaja y toxicidad alejada potencial, la exposición a quimioterapia debería ser evitada en primera línea.
4. La expectativa de supervivencia a 10 años de los pacientes con LF IA es excelente ($>90\%$).

Declaración de conflictos de interés:

Susana Cerana declara que ha recibido honorarios de parte de Laboratorio Roche en concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- 1) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2.2015. Disponible en: www.nccn.org. Fecha de acceso 8 de octubre de 2015.
- 2) Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (suppl 3): 76-82.
- 3) Petersen PM, Gospodarowicz A, Tsang R y col. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14): 6521

- 4) Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis. *Cancer* 2010; 116:3843-51
- 5) Montoto S. Management of localized-stage follicular lymphoma: changing the paradigm? *J Clin Oncol* 2012; 30 (27): 3328-9
- 6) Friedberg JW, Byrek M, Link BK y col. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (27): 3368-75
- 7) Cabanillas F. Curability of advanced indolent or low-grade follicular lymphomas: time for a new paradigm? *J Clin Oncol* 2013; 31 (1): 14-6
- 8) Sancho JM, Garcia O, Mercadal S y col. The long term follow-up of early stage follicular lymphoma treated with radiotherapy, chemotherapy or combined modality treatment. *Leuk Res* 2015; 39 (8): 853-8
- 9) Janikova A. Radiotherapy in early stage follicular lymphoma: is it really the gold standard? *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2999-3000
- 10) Mondello P, Steiner N, Wasle I, Pitini V, Mian M. Radiotherapy for stage I/II follicular lymphoma: is it time for a re-appraisal? *Anticancer Res*. 2014; 34(11):6701-4
- 11) Janikova A, Bortlicek Z, Campr V y col. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma* 2015; 56(8):2350-6
- 12) Cencini E, Fabbri A, Schiattone L, Bartalucci G, Bocchia M. Radiotherapy with rituximab as first-line treatment for early-stage follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2997-8
- 13) Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Berival S. What is the optimal management of early-stage low-grade follicular lymphoma in the modern era? *Cancer* 2015; 121 (18): 3325-34
- 14) Bains P, Al Tourah A, Campbell BA y col. Incidence of transformation to aggressive lymphoma in limited-stage follicular lymphoma treated with radiotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24 (2): 428-32