

Tratamiento del Linfoma Folicular. ¿No es hora de cambiar el paradigma?

Stemmelin G.R.

Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires

e-mail: stemmelin@arnet.com.ar



YO OPINO

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 1: 20-24
Enero-Abril, 2012

Palabras claves: linfoma folicular, mantenimiento, rituximab

El título elegido para formular esta opinión personal puede confundir a algunos colegas, ya que es muy probable que muchos entiendan que a partir de la consolidación de la inmunoterapia como primera línea terapéutica, y la utilización creciente del mantenimiento con rituximab (R-M), efectivamente hemos cambiado el paradigma del tratamiento del linfoma folicular (LF). Desde luego, son innegables los cambios significativos ocurridos desde la incorporación del rituximab al arsenal terapéutico, pero el punto que quisiera remarcar aquí, es que aún no hemos cambiado la forma como “pensamos” el tratamiento del LF. Expresado en otros términos, podría resumirse en la siguiente pregunta: ¿Qué objetivo perseguimos cuando decidimos tratar al LF?

Antes de fundamentar mi opinión considero necesario plantear algunas premisas como punto de partida:

- 1) En el 80% de los casos el LF se presenta en estadio III-IV (50% IV), asintomático y con edades comprendidas entre los 50 y 65 años (media 59 años) al diagnóstico. Este análisis estará dirigido a pacientes con estas características tan preponderantes. Desde luego, existen otros pacientes, algunos con estadio IA, quizás curables con radioterapia, y otros muy añosos con severas comorbilidades, para quienes “watch & wait” (W&W) o mínimos tratamientos, seguramente son la mejor opción. Pero entiendo que es engañoso plantear como defensa del viejo paradigma que son tan variadas las posibilidades de presentación que el tratamiento debe ser encarado como quien hace un traje a medida.
- 2) La gran mayoría de nuestras decisiones terapéuticas no tiene nivel de evidencia/grado de recomendación I/A. En teoría acordamos seguir políticas de medicina basada en evidencia, pero

en la práctica, contar con evidencia sólida es la excepción y no la regla. Sobran ejemplos para apoyar esta afirmación, sólo pensemos que el trasplante de médula ósea en todas sus variantes e indicaciones se realiza o no, casi sin excepción, según datos surgidos de registros con análisis retrospectivos.

A su vez, cuando finalmente llega la esperada evidencia, muchas veces lo hace a destiempo, contestando preguntas cuyas respuestas ya no son relevantes. Este problema es más probable que surja en patologías, precisamente como el LF, en las que hay que esperar el suceso de eventos por largos períodos.

En otras ocasiones, para contar con evidencia debemos esperar resultados de estudios que confirmen lo que ya creemos saber. En este sentido, el LF cuenta con un lamentable ejemplo. En 2007 se aprobó el R-M para LF recaídos/resistentes (R/R), según resultados del ensayo clínico EORTC 20981¹ y recién en mayo de 2011 para su utilización en primera línea, de acuerdo a los resultados del estudio PRIMA². Durante los 4 años que separaron ambas aprobaciones, resultaba difícil imaginar una razón por la cual el R-M no fuera efectivo en primera línea cuando lo era en R/R. Si bien no contamos con registros nacionales, nuestra percepción de acuerdo al intercambio de experiencias entre colegas, es que sólo una minoría de los pacientes con LF recibieron R-M en primera línea entre los años 2007 y 2010.

- 3) Resulta obvio expresar que es necesario que los ensayos clínicos tengan diseños estrictos, ya que sólo así los resultados obtenidos tendrán solidez y generarán la esperada evidencia. Ahora bien, el diseño realizado por expertos, estadísticos y patrocinadores no puede basarse siempre en evidencia previa sólida. Como ejemplo, analicemos la duración del R-M que ha sido de dos años en los estudios más influyentes. ¿Por qué no uno o

tres? No existe una razón “fisiopatológica” que conteste esta pregunta. Dos años fue el tiempo calculado por los estadísticos para que el número de eventos demostrara diferencias significativas entre ambas ramas, según resultados de estudios previos. La pregunta obvia que surge es: ¿Es ésta razón suficiente para interrumpir el R-M a los 2 años?

Todo paradigma se sostiene en conceptos que hemos aceptado como ciertos; es la verdad desde la que debemos empezar a pensar. Luego, las posibilidades de modificar conductas se encuentran muy acotadas, ya que primero deben ajustarse a esa verdad. Analicemos entonces, la actual verdad:

• EL LINFOMA FOLICULAR ES “INDOLENTE E INCURABLE”

Podría decirse que el enfoque terapéutico del LF ha estado basado en los conceptos de **indolencia** e **incurabilidad**. Uno de ellos nos lleva a tratar sólo cuando es estrictamente necesario, y el otro a ser lo menos agresivo posible, ya que la recaída es inexorable.

¿Es realmente indolente el LF? **NO**. La supervivencia media hasta 1999 era de 7.2 años, falleciendo la gran mayoría de los pacientes como consecuencia del LF o de su tratamiento³. Si recordamos que la edad media de diagnóstico del LF está por debajo de los 60 años, comprenderemos el impacto en la expectativa de vida que implica ser portador de la enfermedad.

¿Es incurable el LF? La historia de la medicina enseña que la incurabilidad o no de una enfermedad no depende exclusivamente de su naturaleza, sino también de las herramientas con las que contamos para tratarla; así, numerosas enfermedades ayer incurables, hoy son fácilmente curadas. Pero a los fines de este análisis asumamos que **SÍ**, el LF es incurable. Ahora bien, supongamos que logramos mantener al clon maligno sin expresión clínica, con excelente calidad de vida y sin significativa toxicidad por el tratamiento; entonces, ante esa situación, “lograr la curación” parecería no ser tan relevante. En tal sentido, muchos pacientes con LMC llevan más de 10 años de tratamiento con imatinib. Una enfermedad incurable sin TMO permanece controlada a un nivel de no expresión clínica con mínima toxicidad. ¿Por qué no suspendemos el imatinib a los 2 años, por ejemplo, y re-tratamos al momento de la recaída hematológica? No lo hacemos porque ni nosotros ni el paciente queremos a la LMC otra vez activa. Pretendo que el ejemplo, seguramente discutible, sirva sólo para rechazar la idea imperante

de que las recaídas son parte “normal” del LF con las cuales el paciente debe aprender a convivir; sin intentar, desde luego, comparar las toxicidades del rituximab y el imatinib.

• INDEPENDIENTEMENTE DE LA CONDUCTA “LA SUPERVIVENCIA NO SE MODIFICA”

Probablemente pocos artículos han sido tan influyentes sobre nuestra conducta terapéutica para el LF como el publicado por S. Horning en 1993⁴. La conclusión del grupo de Stanford era que entre los años 1960 y 1993 las curvas de supervivencia permanecieron inalterables, independientemente de la conducta adoptada; estas curvas han sido analizadas en infinidad de disertaciones de expertos y han servido como sustento tanto de la conducta expectante como para la elección de tratamientos poco agresivos (radioterapia local, clorambucilo-prednisona, CVP, etc.). Desde luego, toda la población analizada por S. Horning había sido tratada en la era pre-rituximab. Si bien disponemos del anticuerpo monoclonal anti-CD20 desde fines de los años 90, es recién en 2005 cuando se publican casi simultáneamente tres trabajos demostrando que la inmunoterapia en primera línea definitivamente mejora la supervivencia de los pacientes con LF⁵⁻⁷. Más aún, la misma S. Horning, en una editorial de *J Clin Oncol.* de manera implícita acepta que su conclusión de 1993 ya no tiene vigencia⁸. Desde entonces, la inmunoterapia se convirtió rápidamente en la indiscutida primera línea terapéutica.

• EL TRATAMIENTO COMIENZA “CUANDO SE CUMPLEN CRITERIOS”

En este punto entiendo que vale recordar que este breve ensayo se refiere a los pacientes con LF de presentación habitual (80%), esto es, adultos menores de 65 años con estadios avanzados al diagnóstico (III-IV) y asintomáticos.

¿Existen criterios validados para iniciar tratamiento? **NO**. Desde luego sí se han definido criterios para ensayos clínicos, siendo los más utilizados los de la British National Lymphoma Investigation (BNLI) y los del Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELF)⁹. Recientemente han sido publicadas guías para la investigación y el manejo de los LF por un grupo de expertos del Reino Unido (UK); entre otras, una de sus conclusiones es que no existe justificación para iniciar tratamiento en el LF avanzado asintomático⁹. Con similar línea argumental, la ESMO recomienda sólo tratar al LF avanzado que cumple criterios GELF¹⁰; más aún,

asigna evidencia I/A a esta afirmación, pero lo hace basándose en trabajos previos al rituximab¹¹. Sin embargo, Sinha, et al. reportan la conducta médica en EE.UU. fuera del marco de ensayos clínicos¹², en otras palabras, en la vida real. Sobre 1737 pacientes con estadios avanzados al diagnóstico en **sólo 237** (13.6%) la elección fue W&W. De acuerdo a los criterios BNLI o GELF, al menos el 75% no debían haber sido tratados. La discrepancia sólo puede explicarse con las siguientes hipótesis: 1) los médicos no conocen los criterios de tratamiento, 2) los médicos no aceptan los criterios, o 3) los pacientes no aceptan la propuesta de no ser tratados.

¿Existen otros tumores sólidos en los cuales se plantea que tratar con poca o mucha masa tumoral no es relevante? ¿Por qué damos por cierto que tratar a los pacientes con tumores mayores a 7 cm, 3 o más grupos ganglionares con adenomegalias mayores a 3 cm, derrame pleural, gran esplenomegalia, síntomas B, riesgo de síndrome mediastinal o citopenias (criterios GELF) es igual que tratarlos en una etapa menos avanzada? En este sentido, las guías antes mencionadas parecen en realidad recomendar tratar al LF avanzado asintomático cuando se encuentra en etapa **muy** avanzada⁹⁻¹⁰. Sin embargo, el trabajo de Sinha, et al. demuestra, y entiendo no debería sorprendernos, que el W&W afecta adversamente la SLP luego de la primera línea terapéutica¹².

En este sentido, inicialmente fue una sorpresa para nosotros la diferencia observada en la evolución de los pacientes con R-M en primera línea entre el estudio PRIMA² y nuestra modesta experiencia¹³. Si bien ambos estudios tuvieron igual tiempo medio de seguimiento, la SLP en el estudio PRIMA fue del 75% y 100% en nuestra casuística. ¿Cómo explicar la diferencia? El estudio PRIMA sólo incluyó pacientes con gran masa tumoral según los criterios GELF, mientras que nuestra población (> 90%) presentaba enfermedad avanzada asintomática, no voluminosa y ninguno tuvo fase previa de W&W.

En la sesión plenaria de ASH-Meeting 2010, Ardeshtna K, et al. presentaron una experiencia multicéntrica de UK¹⁴. A los fines de este análisis, entiendo que es sólo relevante mencionar que incluyó pacientes con LF estadios II-IV, asintomáticos y no voluminosos. En una de las ramas el tratamiento consistió en rituximab monodroga administrado en 4 dosis semanales iniciales, seguido por R-M administrado cada 2 meses por 2 años. A priori parece notable que estos pacientes tratados con monodroga tuvieron una SLP superior al 80% a 3 años. Considero que la explicación se encontrará otra vez en la ausencia de demora para iniciar el tratamiento.

• LO IMPORTANTE ES USAR INMUNOQUIMIOTERAPIA, PERO "NO IMPORTA TANTO CUÁL"

Remitiéndonos nuevamente a las guías de tratamiento, es cierto que no existe un trabajo randomizado diseñado específicamente para comparar, por ejemplo, R-CHOP vs R-CVP⁹⁻¹⁰. Así, como consecuencia de esta nueva falta de evidencia se plantea que debe utilizarse rituximab "combinado con quimioterapia", mencionando R-CHOP, R-CVP, R-FCM, R-FC, R-FM y Bendamustine-R (B-R).

¿Es realmente indistinto indicar R-CHOP que R-CVP? En 2005, como ya fue mencionado, se publicaron dos estudios randomizados realizados en LF en estadios avanzados, comparando R-CVP vs CVP y R-CHOP vs CHOP. El índice de respuesta global fue de 96% para el R-CHOP y 81% para el R-CVP⁵⁻⁶. En el estudio PRIMA se dejó a preferencia de los investigadores la elección entre 3 esquemas inmunoterápicos, R-CHOP, R-CVP y R-FCM. El R-CHOP fue elegido en el 73.6% de los casos. El riesgo de progresión en las ramas con R-M vs observación expresado en HR (IC 95%) fue 0.51 (0.39 - 0.65) con R-CHOP y 0.68 (0.45 - 1.02) con R-CVP, situando a este último en el límite de la significancia².

• EL MANTENIMIENTO "DEBE SUSPENDERSE LUEGO DE 2 AÑOS"

Ya he mencionado el componente de arbitrariedad que tiene la duración de dos años del R-M. Veamos entonces este punto desde otro ángulo. Hasta la fecha, el justificativo de utilizar el R-M es que éste logra prolongar la SLP, ya que controla a la enfermedad por debajo de un nivel de expresión clínica, desde luego sin lograr la curación. ¿Pero qué sucede con la supervivencia? Aparentemente el R-M no logra mejorar la supervivencia. ¿Es realmente así? El estudio EORTC 20981 evaluaba la eficacia del R-M en recaídos/resistentes. En la primera publicación de sus resultados (2006)¹ mostraba ventajas en términos de SLP y de supervivencia. En la segunda publicación (2010)¹⁴, desde luego con un seguimiento más prolongado, la superioridad en SLP persistía, pero la mejoría en supervivencia global se había perdido. Los autores especulaban que la razón de la diferencia se debía a los rescates, que incluían rituximab, utilizados en la rama sin mantenimiento. En realidad, parece más lógico buscar la explicación en la pérdida del efecto protector del mantenimiento luego de su suspensión. Tan es así, que si uno observa las curvas de SLP con y sin R-M claramente también se evidencia un progresivo acercamiento, a pesar de ser aun estadísticamente diferentes.

Al discontinuar el R-M luego de 24 meses contamos con el aval ante el paciente de prácticamente todos los trabajos publicados, pero carecemos, como ya fue expresado, de un basamento racional que justifique la suspensión en ese preciso momento. Al mismo tiempo debemos asumir, de acuerdo a la información disponible hasta la fecha, que la enfermedad recaerá y que los lapsos entre las futuras recaídas serán cada vez más breves. Mi opinión personal es que para algunos de nosotros esta decisión puede implicar un dilema ético. Nosotros hemos presentado nuestra experiencia con mantenimiento hasta la recaída donde reportamos la buena tolerancia y la excelente calidad de vida con un seguimiento medio de 26.6 meses¹⁵. El estudio SAKK 35/03 comparando un mantenimiento de 8 meses vs 5 años ya presentó sus resultados preliminares de seguridad. Con un seguimiento medio de la rama de mantenimiento prolongado de 23.7 meses, los efectos adversos han sido comparables al mantenimiento estándar¹⁶.

Las curvas de SLP del estudio PRIMA no muestran plateau, por lo cual parece muy probable que la inmunoterapia en primera línea seguida por dos años de R-M no alcanza la curación, al menos en la gran mayoría de los pacientes. ¿Entonces, por qué no continuar con el R-M? La respuesta obvia es: porque desconocemos la toxicidad. Pero, ¿contra qué debemos comparar la toxicidad de sostener el R-M? Contra la toxicidad de los futuros e inevitables esquemas de rescate.

En conclusión, los puntos en los cuales se podría resumir mi opinión son:

- 1) El nuevo objetivo de mínima del tratamiento debería ser evitar la recaída y no retrasarla.
- 2) No deberíamos posponer el inicio del tratamiento de primera línea en los LF avanzados y asintomáticos. El inicio en etapas que podrían denominarse muy avanzadas se asocia a peor SLE/SLP.
- 3) En pacientes sin contraindicaciones deberíamos utilizar la "mejor" inmunoterapia (¿R-CHOP, B-R?)
- 4) Deberíamos considerar la posibilidad de prolongar el R-M. Ahora bien, sería desconocer la realidad no mencionar que por razones de cobertura económica la mayoría de las veces el mantenimiento se debe interrumpir luego de dos años. En este sentido, parece interesante señalar que en el protocolo EORTC 20981 se administró una dosis de rituximab cada 3 meses con resultados muy satisfactorios, mientras que en el estudio PRIMA el intervalo entre dosis fue de 2 meses. ¿Por qué no plantear entonces la posibilidad de aplicar las 12 dosis avaladas por el PRIMA

pero cada 3 meses para cubrir 3 años, mientras esperamos los resultados de estudios con R-M más prolongado, como el SAKK 35/03?

Key words: follicular lymphoma, long term therapy, rituximab

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, 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: 3295-301.
2. Salles GA, Catalano J, Pierre Feugier P, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomized controlled trial. **Lancet** 2011; 377: 42-51.
3. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. **J Clin Oncol** 2005; 23: 5019-26.
4. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. **Semin Oncol** 1993; 20 (Suppl 5): 75-88.
5. 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; 105: 1417-23.
6. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, 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 compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. **Blood** 2005; 106: 3725-32.
7. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. **J Clin Oncol** 2005; 23: 8447-52.
8. Horning SJ. Follicular lymphoma, survival, and rituximab: is it time to declare victory?. **J Clin Oncol** 2008; 26: 4537-38.
9. McNamara C, Davies J, Dyer M, et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. **Br J Haematol** 2012; 156: 446-67.
10. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Guidelines Working Group. **Ann Oncol** 2011; 22 Suppl 6: vi59-63.
11. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. **Lancet** 2003; 362: 516-522.
12. Sinha R, Byrtek M, Dejoubner N, et al. Examining the outcome of watchful waiting among US patients with advanced stage follicular lymphoma. Annual Ash-Meeting 2011 (Abstr # 775). **Blood** 2011, 118.
13. Stemmelin GR, Shanley C, Ceresetto y col. Mantenimiento con rituximab en primera línea en linfomas foliculares. XX Congreso Argentino de Hematología (Abstr # 244). **Hematología** 2011, 15.
14. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. **J Clin Oncol** 2010; 28: 2853-58.

15. Stemmelin GR, Shanley C, Ceresetto J y col. Mantenimiento con rituximab hasta la recaída en linfomas foliculares. XIX Congreso Argentino de Hematología (Abstr # 68). **Hematología** 2009; 13: 142.
16. Taverna CJ, Bassi S, Hitz F, et al. Rituximab maintenance treatment for a maximum of 5 years in follicular lymphoma: Safety analysis of a randomized phase III trial SAKK 35/03. Annual Ash-Meeting 2010 (Abstr # 1802). **Blood** 2010; 116.