

Linfoma Folicular



Dardo Riveros
Sección Hematología
Departamento de Medicina Interna

“Linfomas Indolentes”

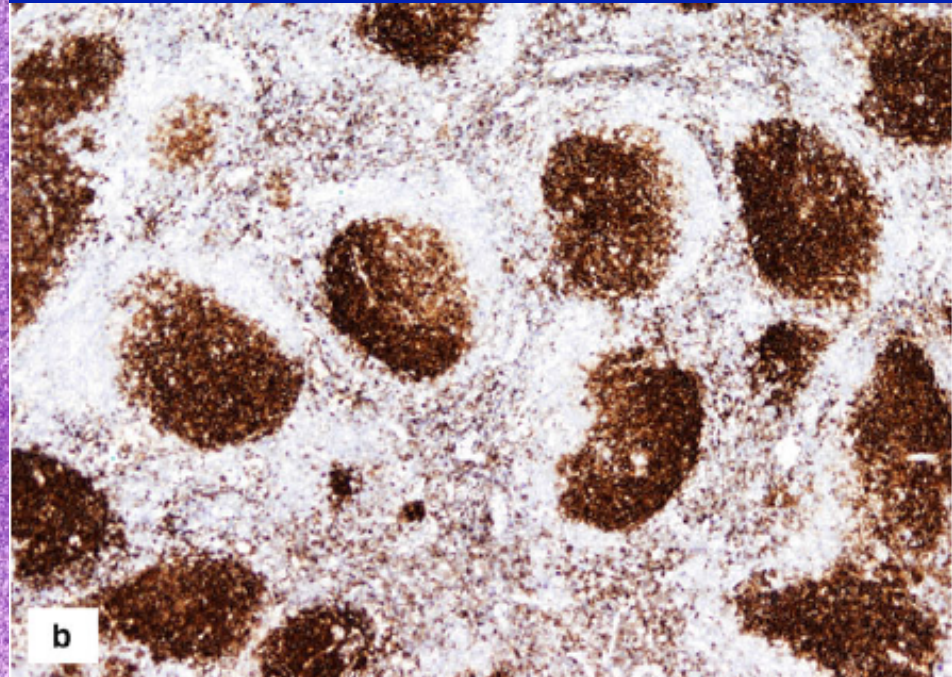
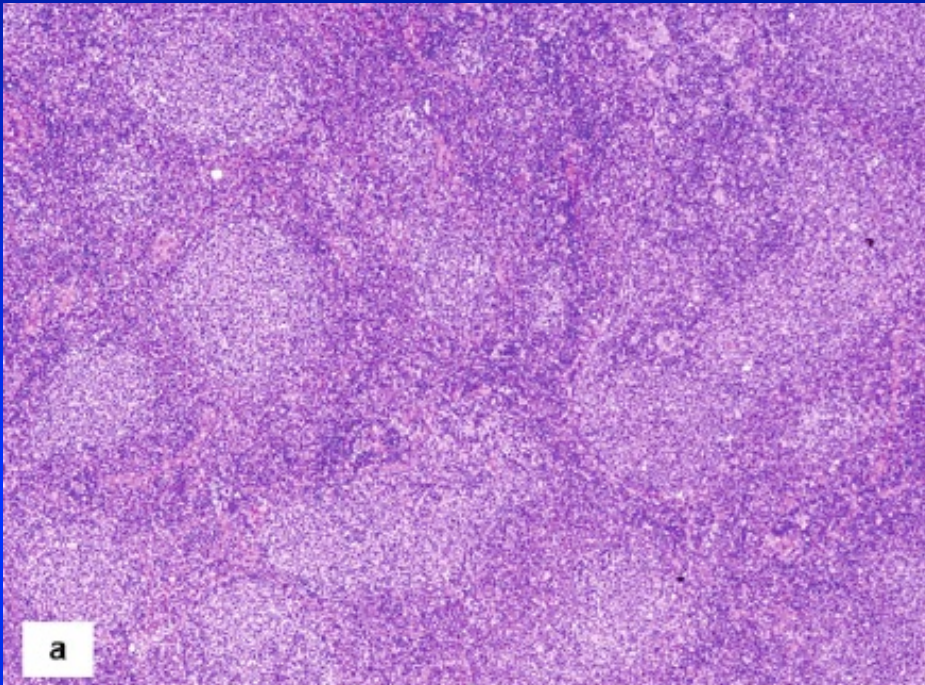
- **“... tienden a crecer y a desarrollarse lentamente, y a producir escasos síntomas “.**

(<http://www.nih.gov/>)

Se diferencian de los “linfomas agresivos o muy agresivos” porque:

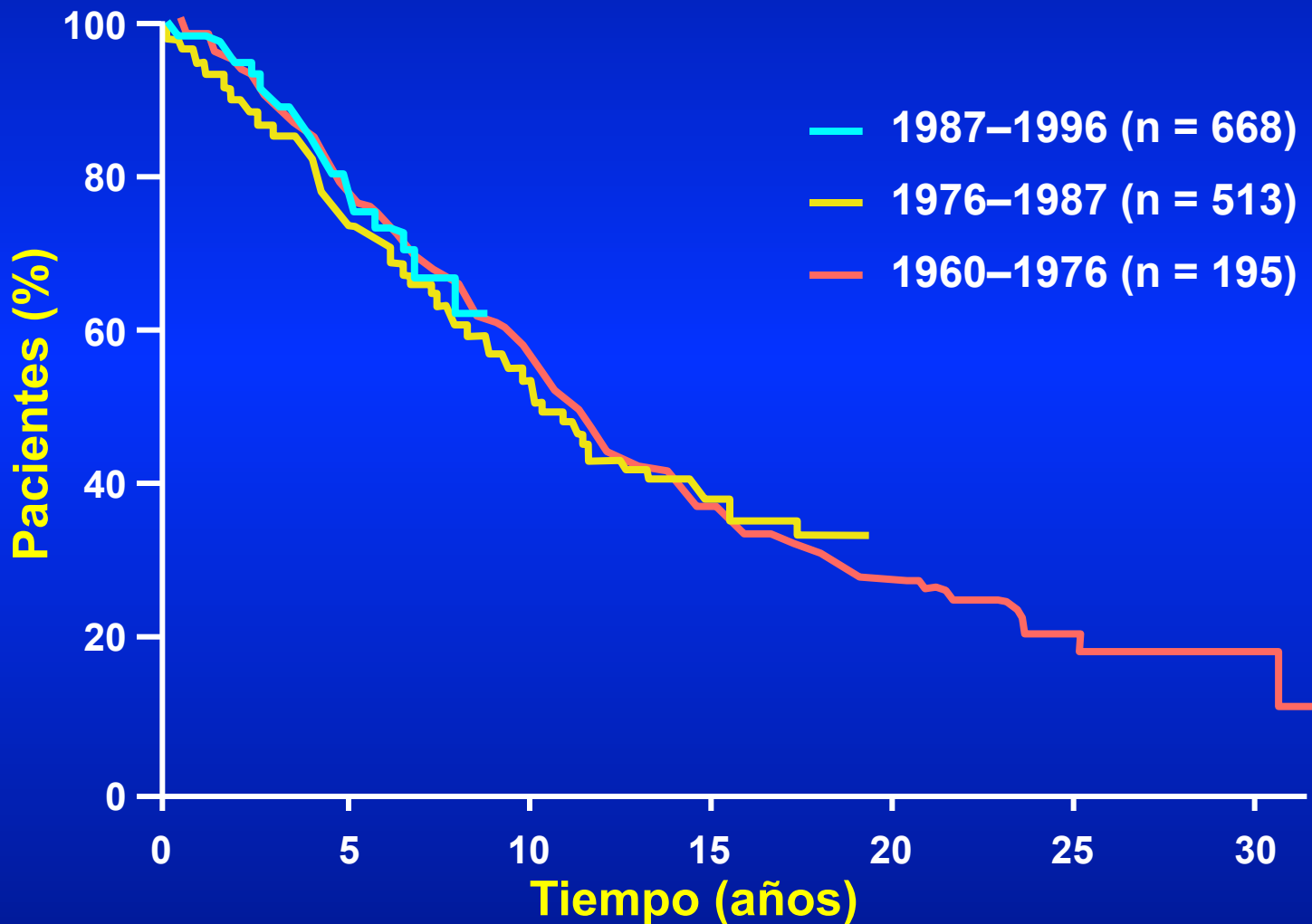
- 1- La sobrevida sin tratamiento se mide en años**
- 2- No se tratan en el período asintomático**
- 3- Son incurables**

Linfoma Folicular



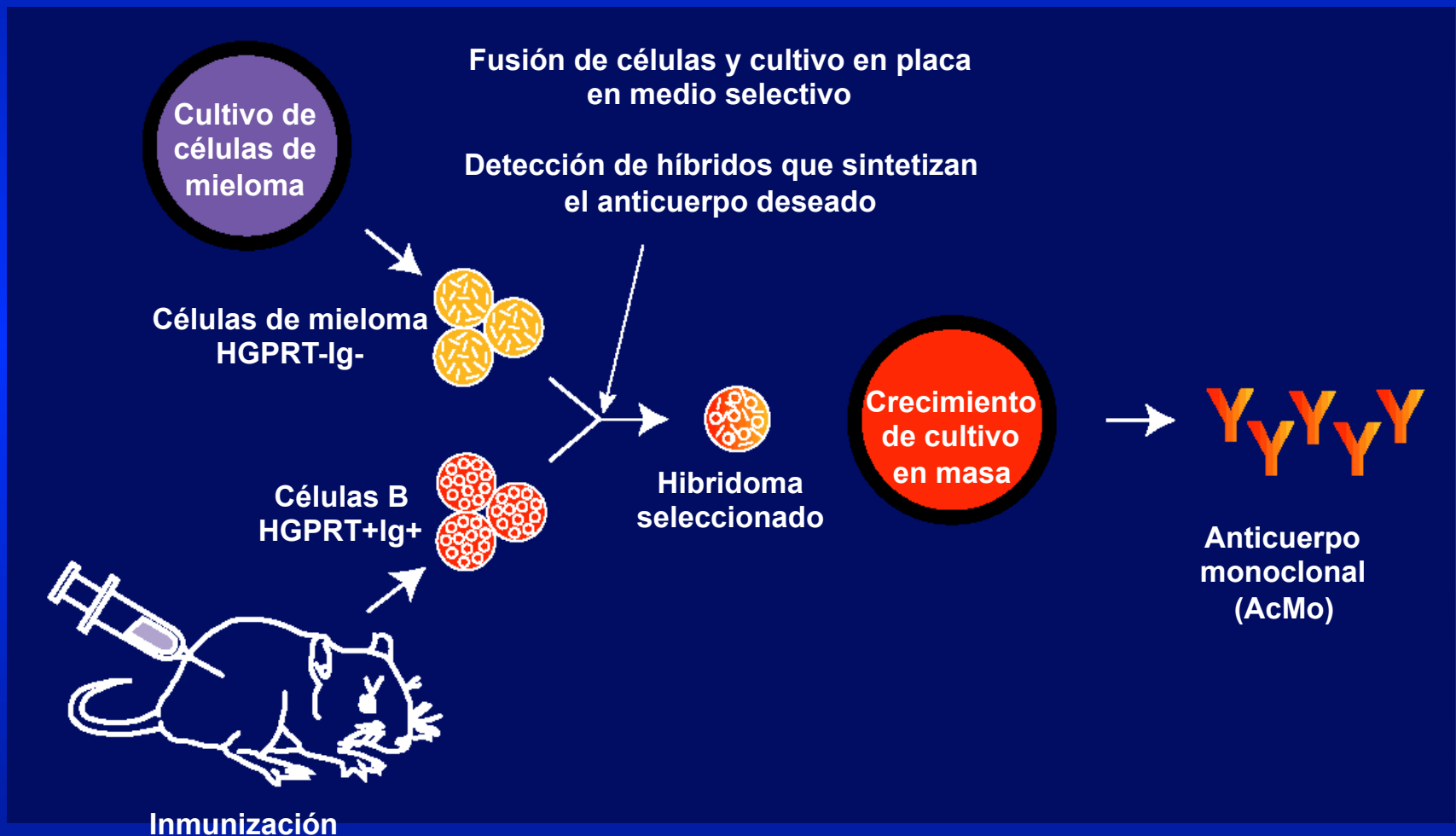
- 1- Neoplasia de células B centro germinales (tipos 1, 2, 3a y 3b)**
- 2- Representa aproximadamente el 20% de los LNH**
- 3- Habitualmente generalizado al momento del diagnóstico**
- 4- Raramente ocurre en menores de 20 años**

Linfomas Indolentes. Supervivencia Global



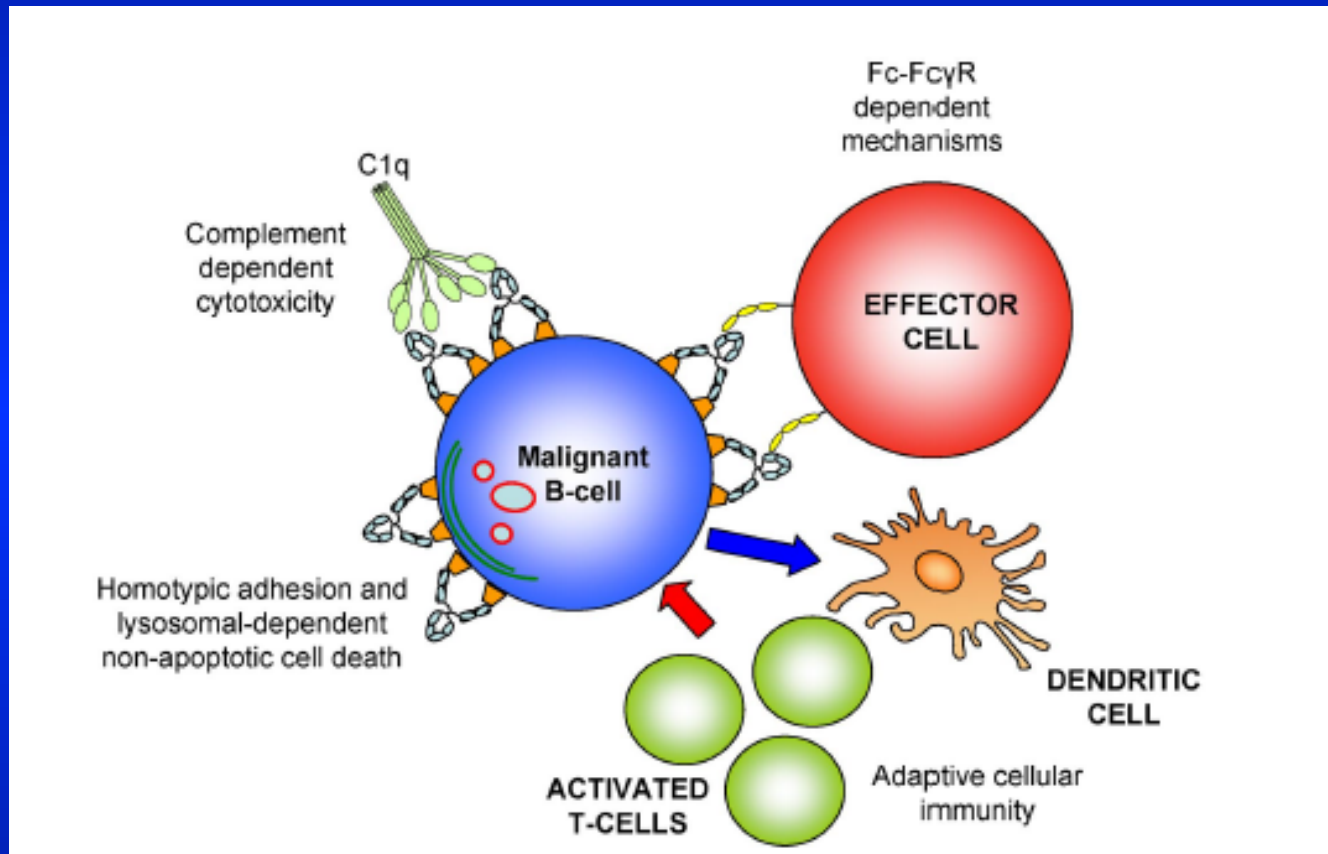
Horning S, Semin Oncol. 1993

Producción del Anticuerpo Monoclonal



Adaptado de Köhler y Milstein. Nature 1975

Potenciales Mecanismos Efectores de los Anticuerpos Anti-CD20



***Alduaij W. and Illidge TM. Blood 2011
Maloney DG. NEJM 2012***

Linfoma Folicular

1- ¿Cómo se trata el LF localizado?

2- ¿Cuál es la conducta en casos de LF avanzado asintomático o de baja masa tumoral?

3- ¿Cómo se trata el LF avanzado sintomático?

Pronóstico en LF FLIPI

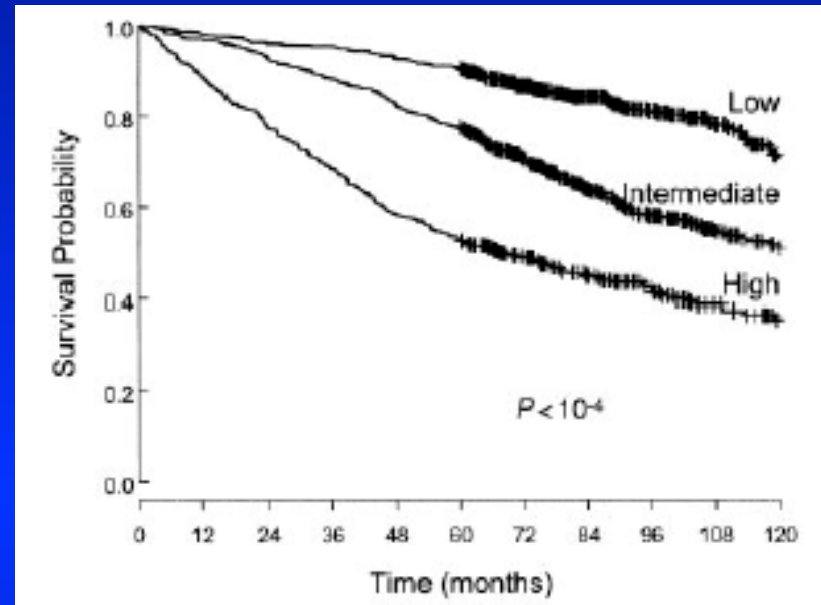
N° Compromiso regiones
linfáticas > 4

L LDH elevada

A Edad > 60

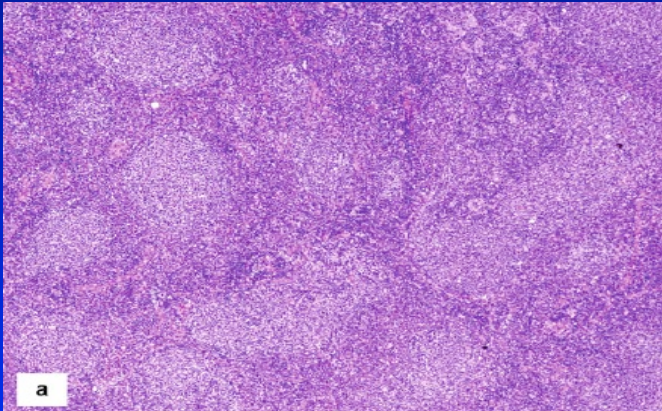
S Estadio III/IV

H Hemoglobina < 12 g/dl



Grupo de riesgo	# Factores	% Pacientes	ST a 5 años	ST a 10 años
Bajo	0–1	36%	90.6%	70.7%
Intermedio	2	37%	77.8%	50.9%
Alto	3–5	27%	52.5%	35.5%

Linfoma Folicular Localizado (I-IIA)

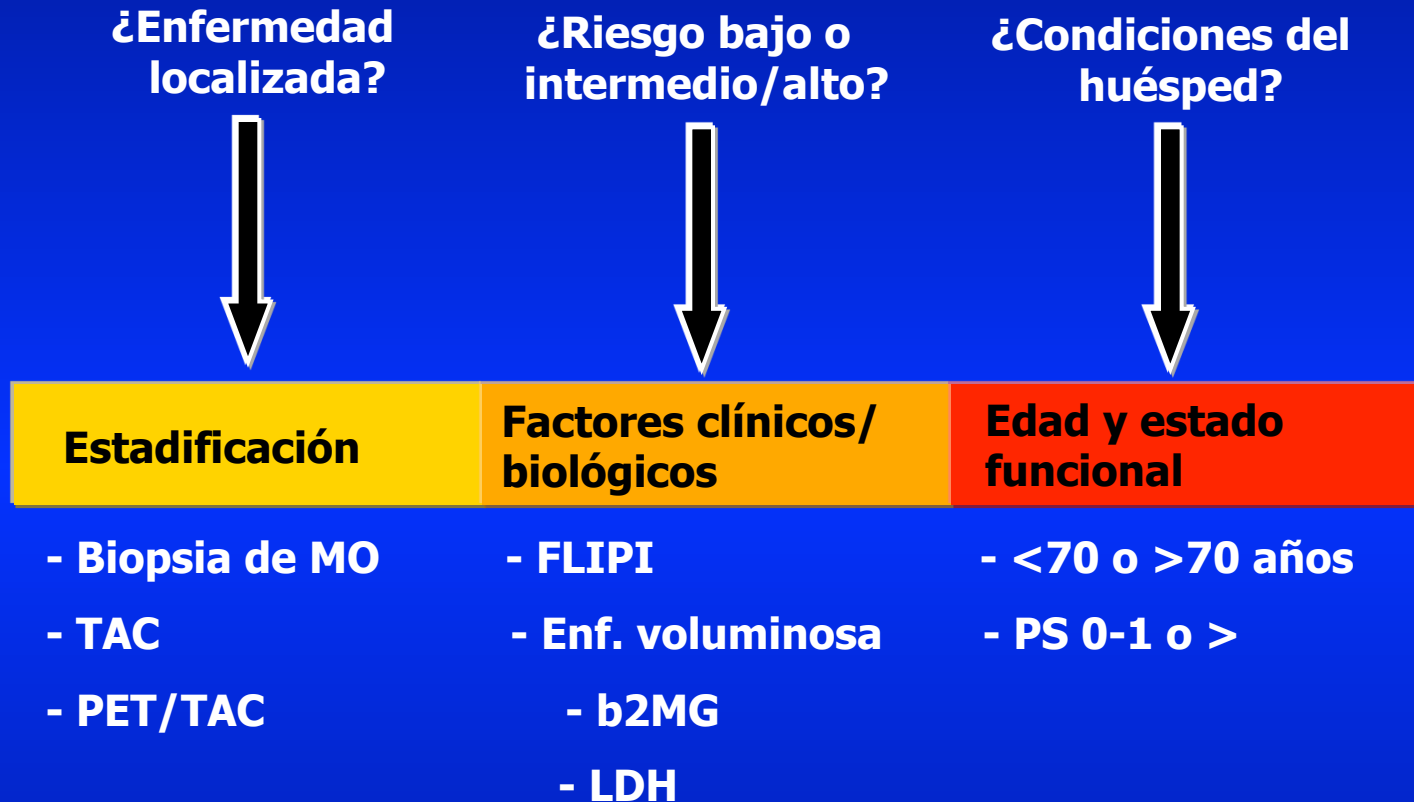


Kahl BS, Yang DT. Blood 2016

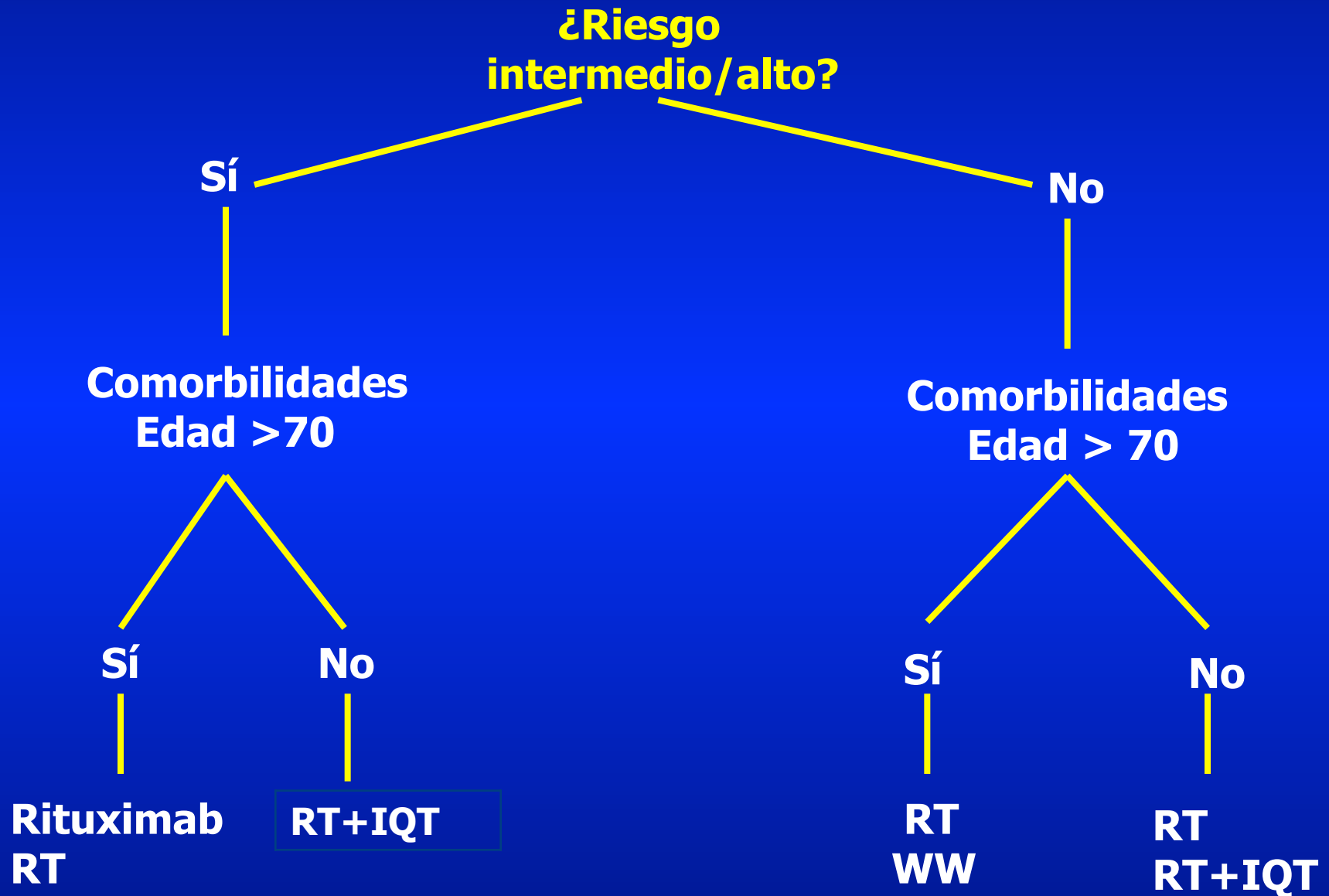
- 1- No hay estudios aleatorizados robustos debido a su baja frecuencia**
- 2- En algunos casos la radioterapia localizada (RT) puede ser curativa**
- 3- En otros, la conducta expectante sin tratamiento (W/W) es satisfactoria**
- 4- La asociación de RT + inmunquimioterapia (IQT) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) pero no influye en la supervivencia global (SG)**

¡ Individualizar el tratamiento!

Tratamiento del LF Localizado en la Práctica Diaria



Tratamiento del LF Localizado en la Práctica Diaria



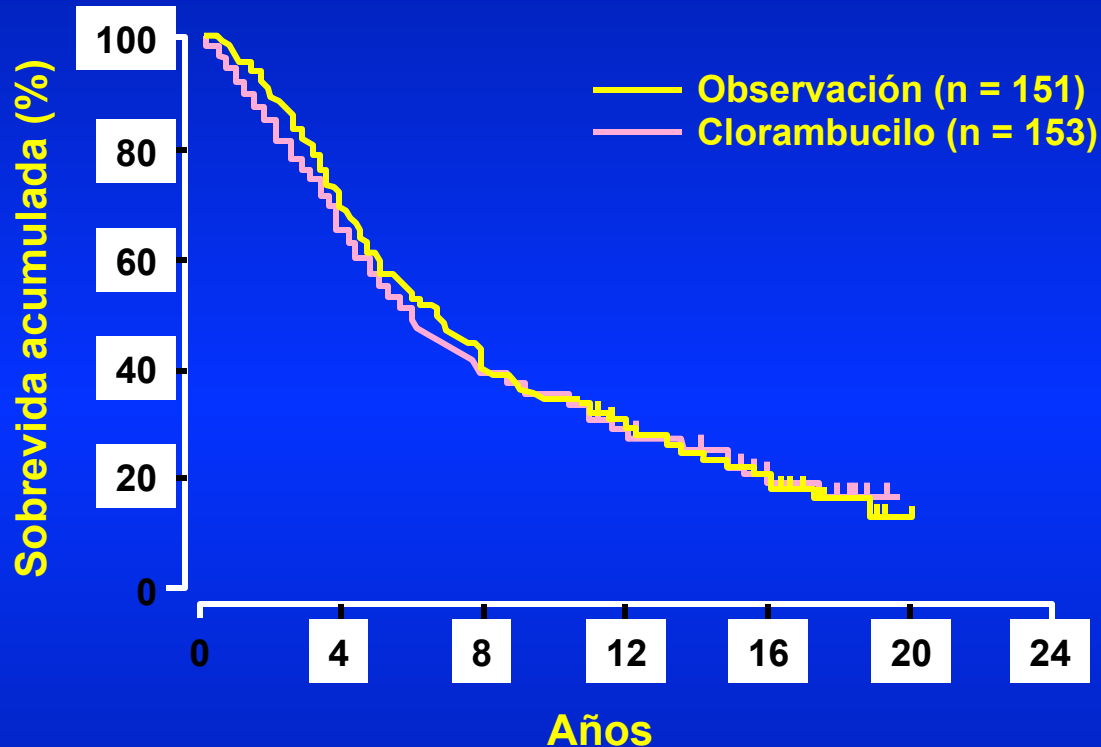
Linfoma Folicular Estadio I-II A

Conclusiones

- **Excelente pronóstico con expectativa de vida a largo plazo superior a 90% a 10 a.**
- **La radioterapia podría ser la primera línea de elección.**
- **La quimioterapia debería ser evitada en primera línea.**
- **A los 10 años la posibilidad de recaída es baja (¿“curados”?).**

Conducta Expectante vs Tratamiento Inmediato para LNH Indolente Avanzado Asintomático

- 309 pacientes, seguimiento medio 16 años



	Mediana	5-años	10-años	15-años
Clorambucilo	5.9 años	57%	35%	21%
Observación	6.7 años	58%	34%	22%

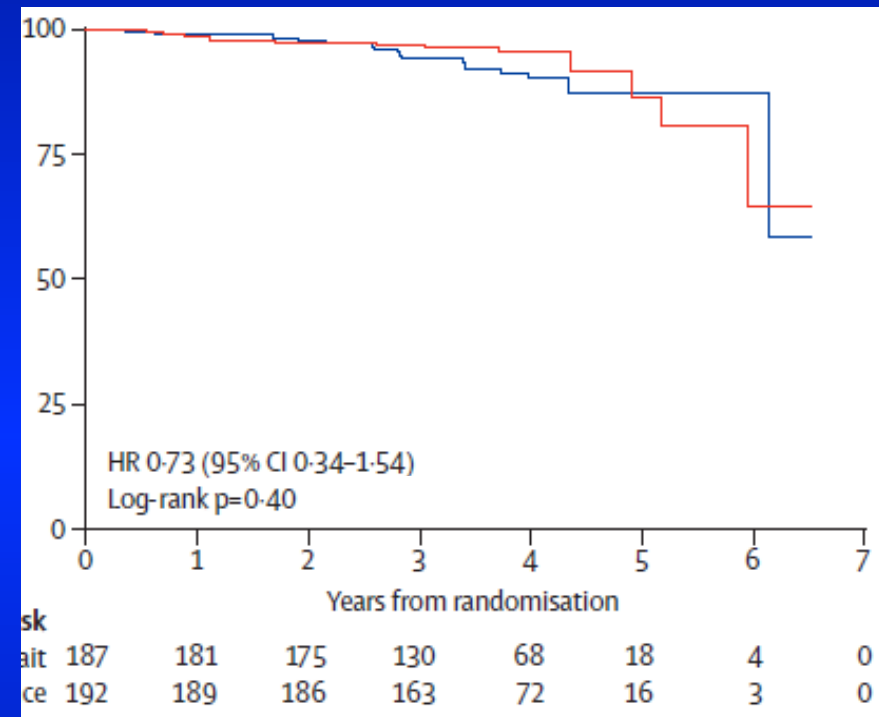
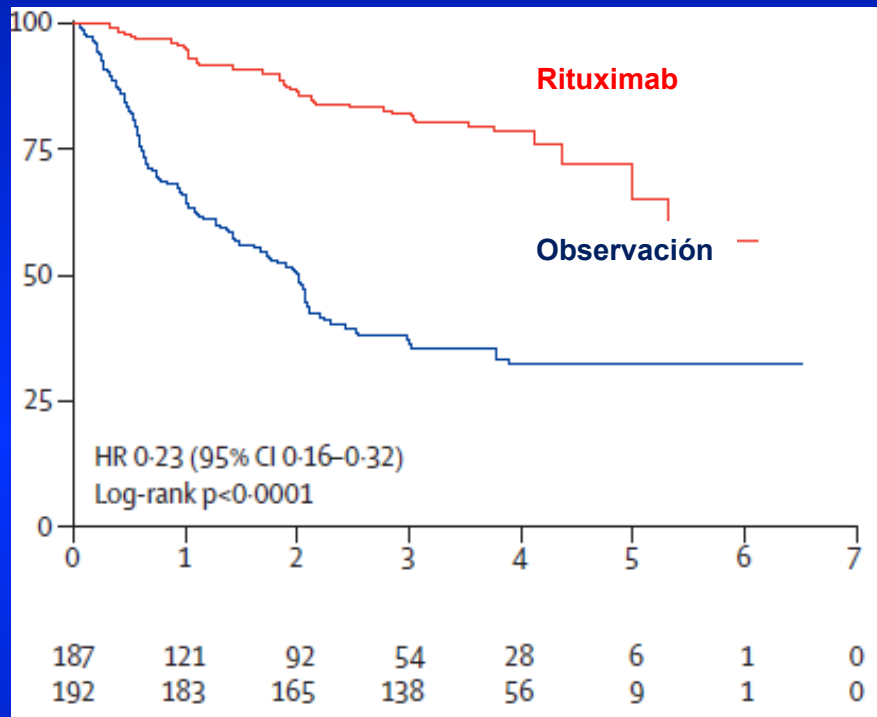
Alta masa tumoral . Al menos 1 de los siguientes

- **Enfermedad voluminosa (> 7cm)**
- **> 3 áreas de nodales > 3 cms cada una**
- **Síntomas B**
- **Esplenomegalia sintomática**
- **Derrames en serosas**
- **Síntomas compresivos**
- **Células linfomatosas circulantes**
- **Falla hematológica**

***Grupo Francés de Estudio de Linfomas Foliculares.
Blood. 2007***

Pacientes Avanzados con Baja Masa Tumoral

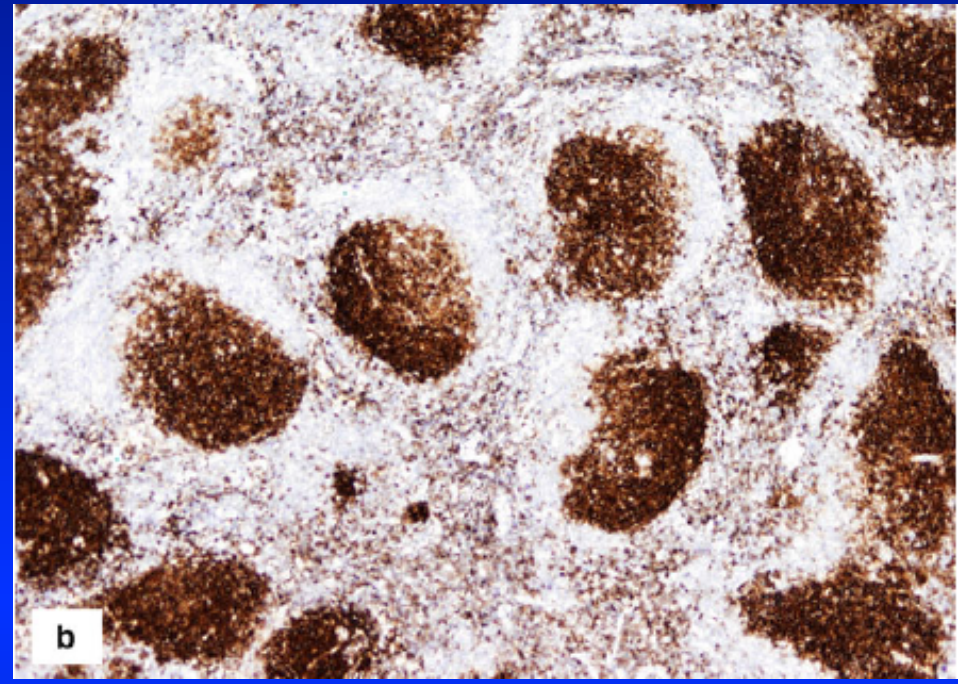
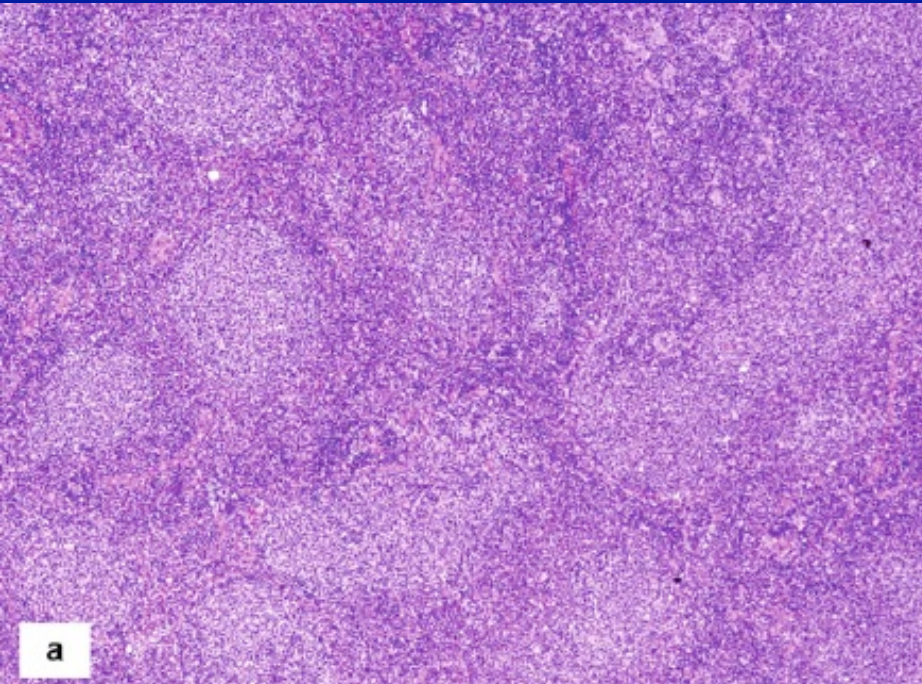
Rituximab versus Observación.



No existen diferencias en sobrevida global
No diferencias en el tiempo hasta la transformación histológica.

Ardeshtna K et al. Lancet Oncol 2014

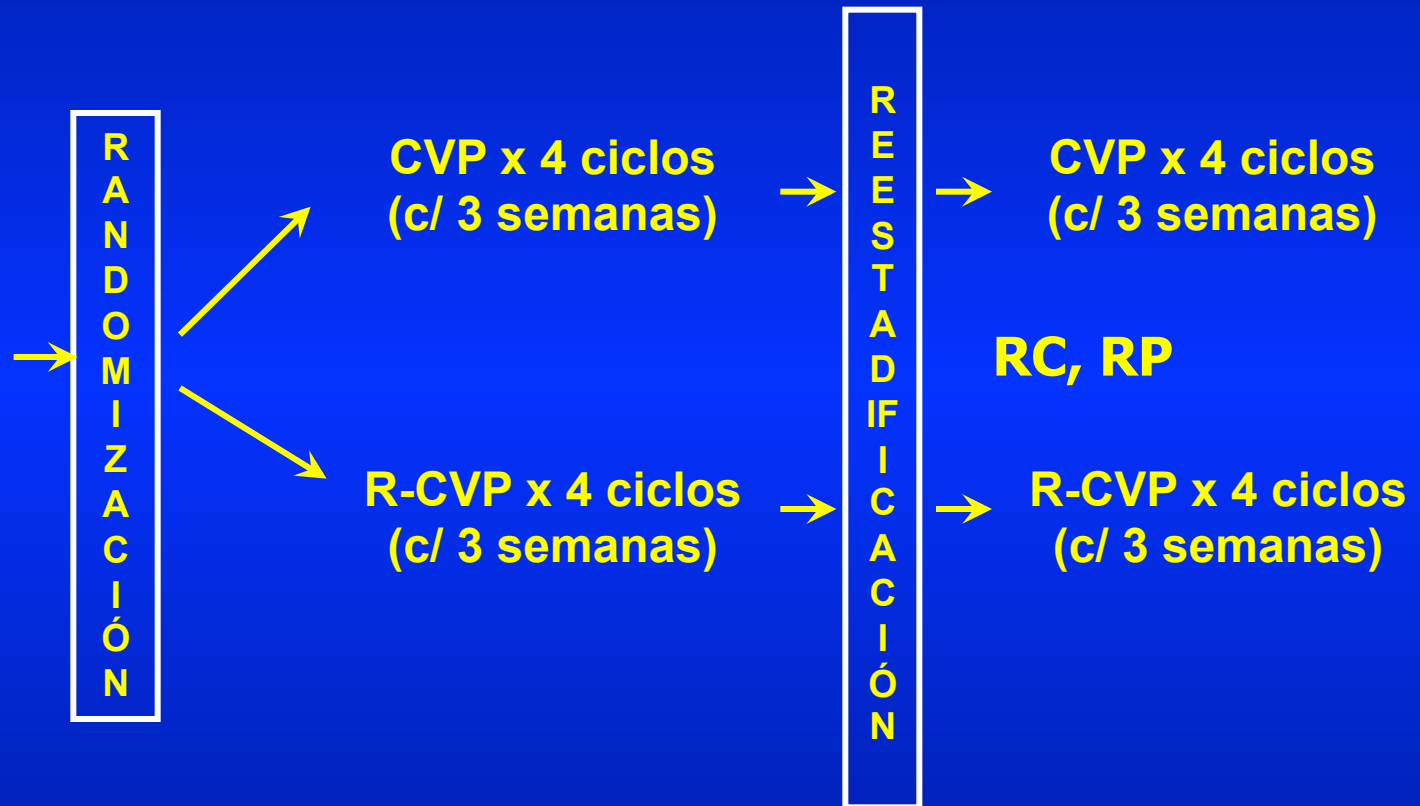
Linfoma Folicular Avanzado con Baja Masa



- 1- Sin ventajas entre tratamiento vs abstención terapéutica (WW)**
- 2- Sólo consideraciones psicológicas (ansiedad extrema) pueden inclinar la decisión hacia el tratamiento temprano**
- 3- Aguardar efecto de agentes y factores pronósticos nuevos**

Inmunoquimioterapia (IQT) en LF Primera Línea

- LNH folicular
- Estadio III–IV
- ≥ 18 años.
- Sin tratamiento previo
- Enf. medible
- Revisión histológica centralizada

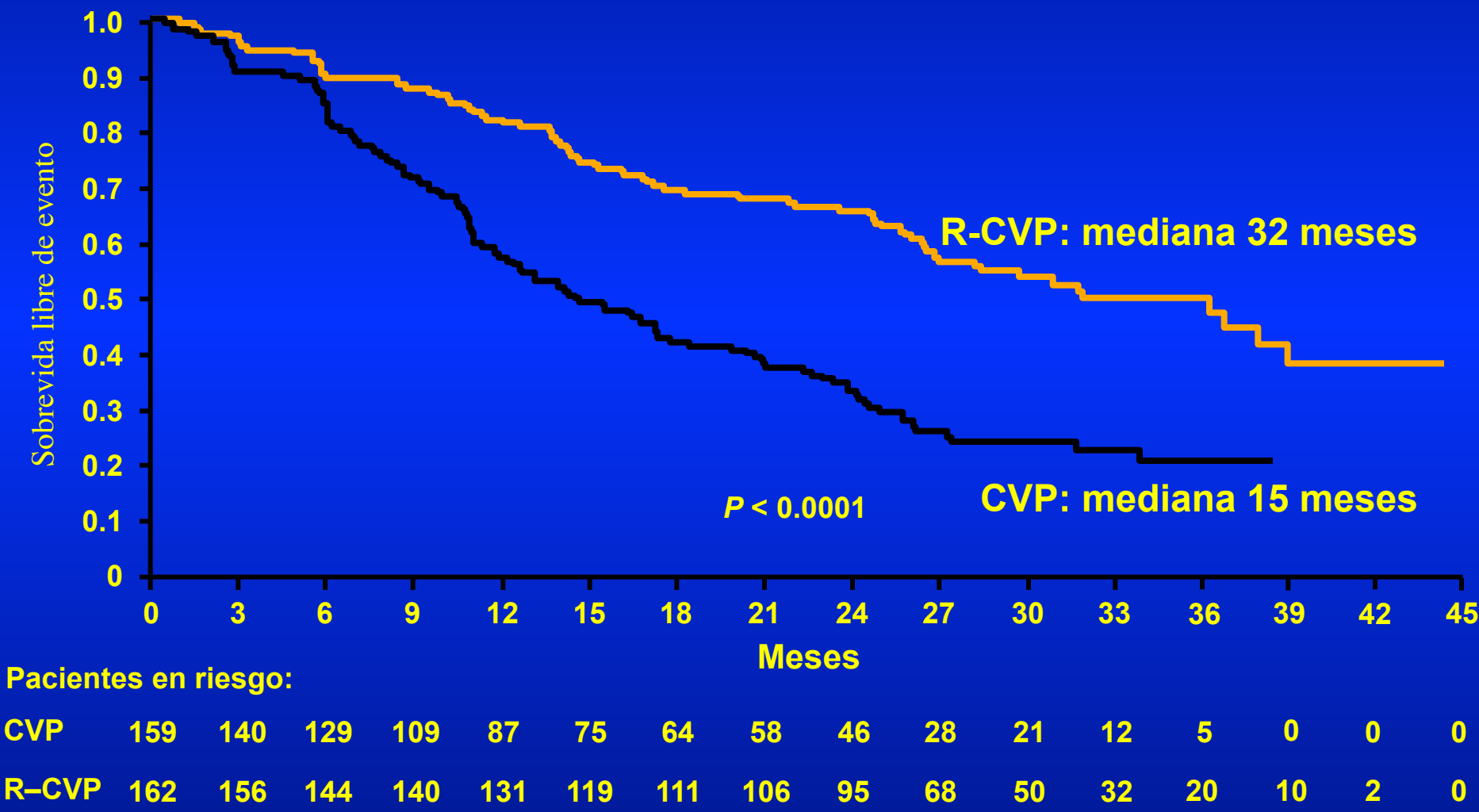


*rituximab 375 mg/m² i.v. d1
ciclofosfamida 750 mg/m² i.v. d1
vincristina 1.4 mg/m² i.v. d1
prednisona 40 mg/m² p.o. d1–5*

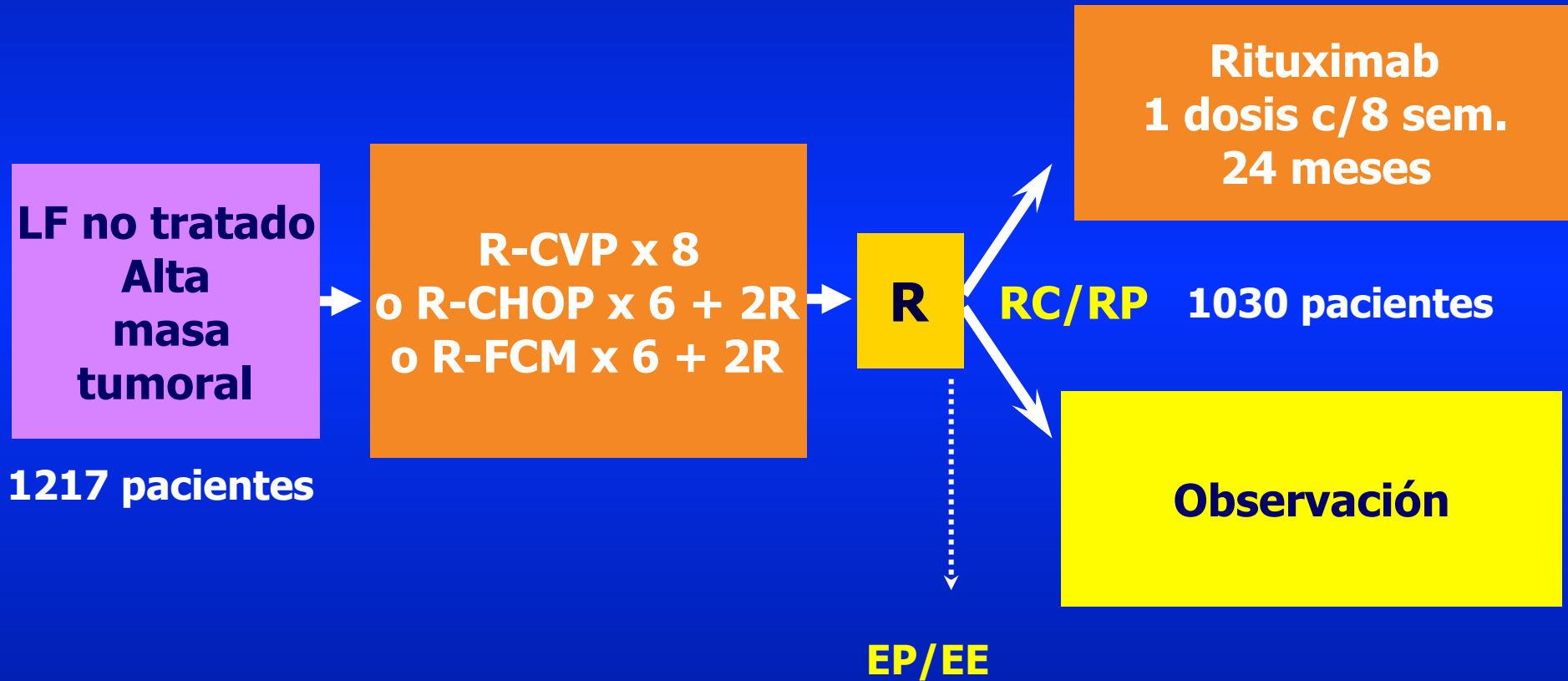
Marcus R. Blood 2005

Tiempo Hasta la Progresión, Recaída o Muerte

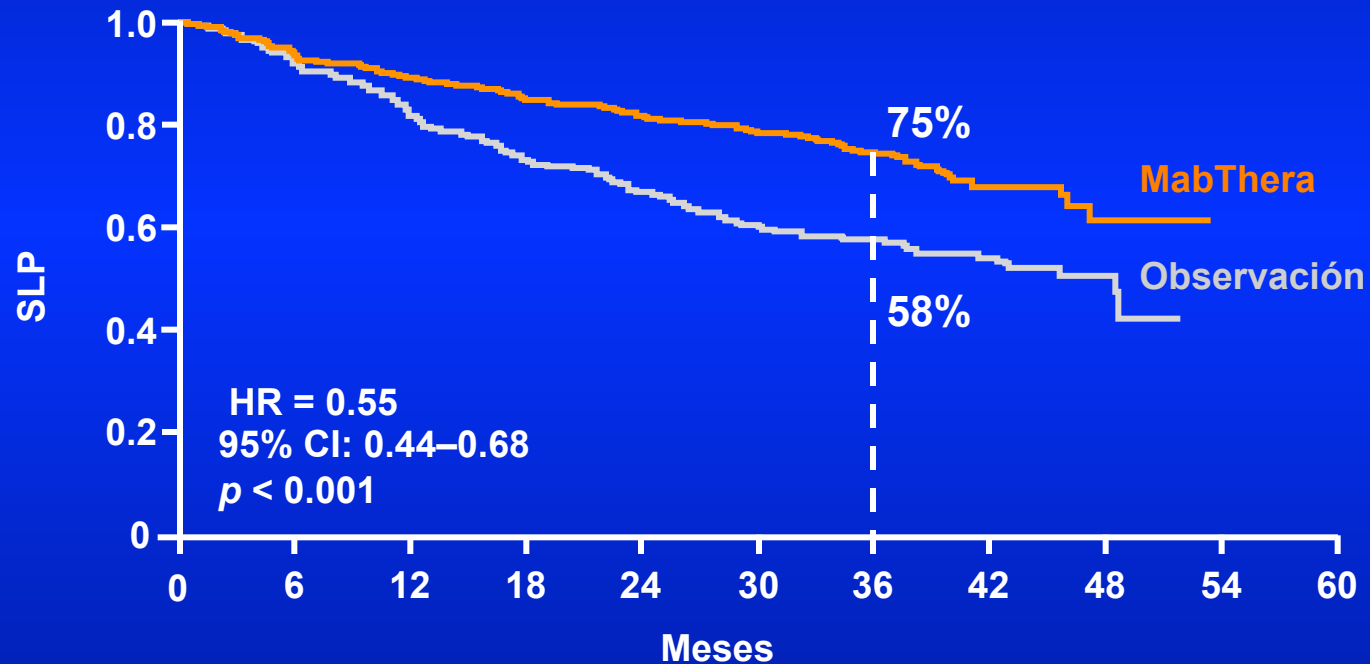
Mediana de Seguimiento: 30 Mese



Estudio PRIMA



SLP a 36 meses



Pacientes en riesgo

MabThera	505	472	445	423	404	307	207	84	17	0	—
Observación	513	469	415	367	334	247	161	70	16	0	—

Salles G. Lancet 2011.

El Mantenimiento en el PRIMA

Maintenance in first remission	
Ardeshna 2010	
Hochster 2007	
Hochster 2009	
Martinelli 2010	
Salles 2010	
Subtotal (95% CI)	
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$	
Test for overall $Z = 0.00$	

- **Beneficios en PFS.**
- **No demostró mejora SG.**
- **Mayor incidencia de eventos adversos.**

Vidal L, et al. J Natl Cancer Inst 2011

Tratamiento en Primera Línea.

- 85 % enfermedad avanzada.
- CHOP vs RCHOP
 - Mayor índice de RG (90 vs 96 %)
 - Mayor SG 3 a.

***RCHOP es el tratamiento estándar
del LNH Folicular***

0 1 2 3 4

Años

Tratamiento Inicial con Bendamustina

Estudios *Still* y *BRIGHT*

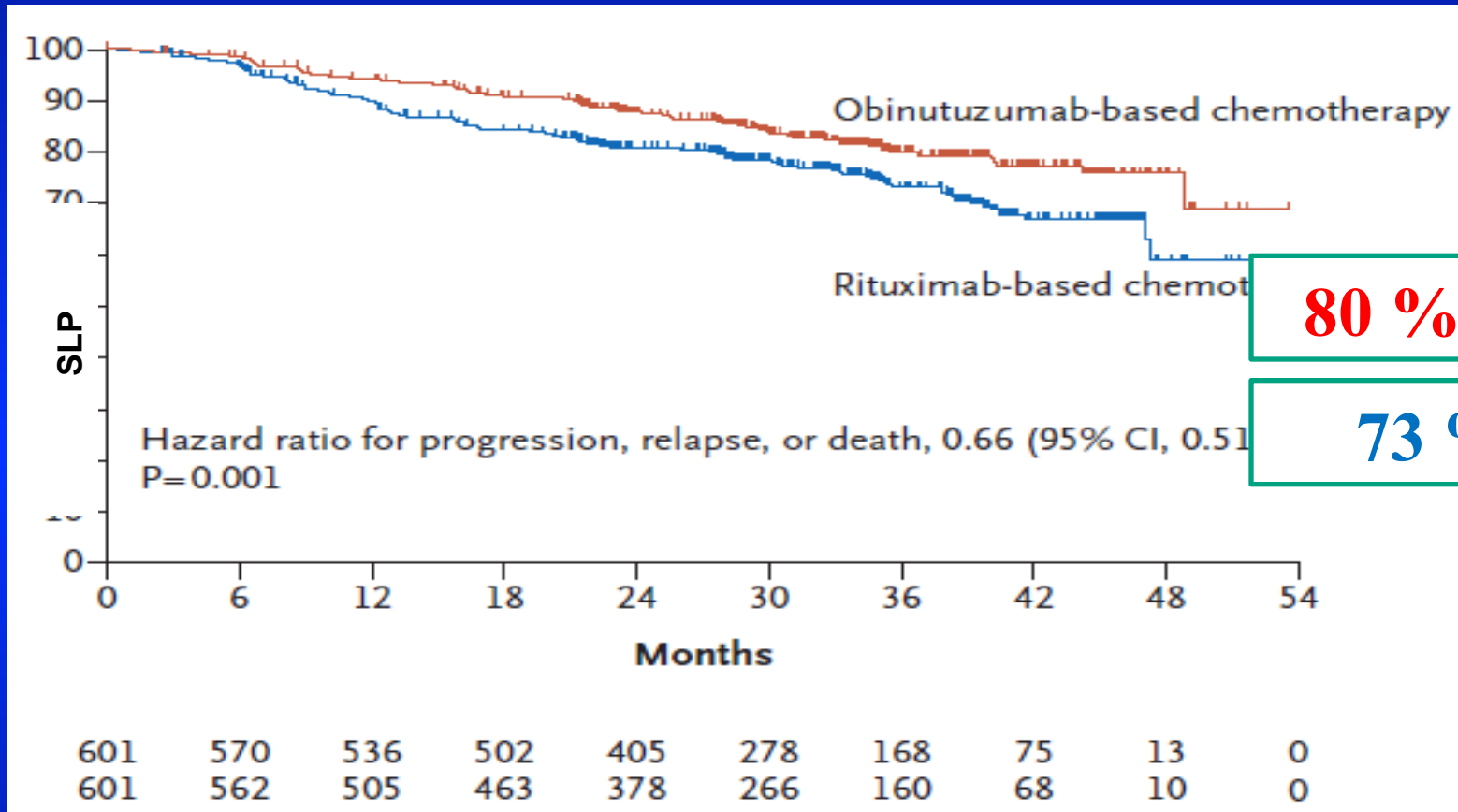
	BR	RCHOP	P
Sobrevida a 10 a.	70,3 %	66,3 %	NS
Tiempo al próximo tratamiento (mediana)	NA	56 M	NE
Rescate al 1 ^{er} Tto	36%	53%	

- La incidencia de segundas neoplasias fue similar entre ambos grupos. En eficacia R-Benda no es inferior a R-CHOP
Perfil de seguridad diferente entre ambos regímenes

Rummel MJ et al. J Clin Oncol 2017 (suppl # 7501)
Flinn TW et al. Blood 2014

Nuevos Monoclonales. Obinutuzumab

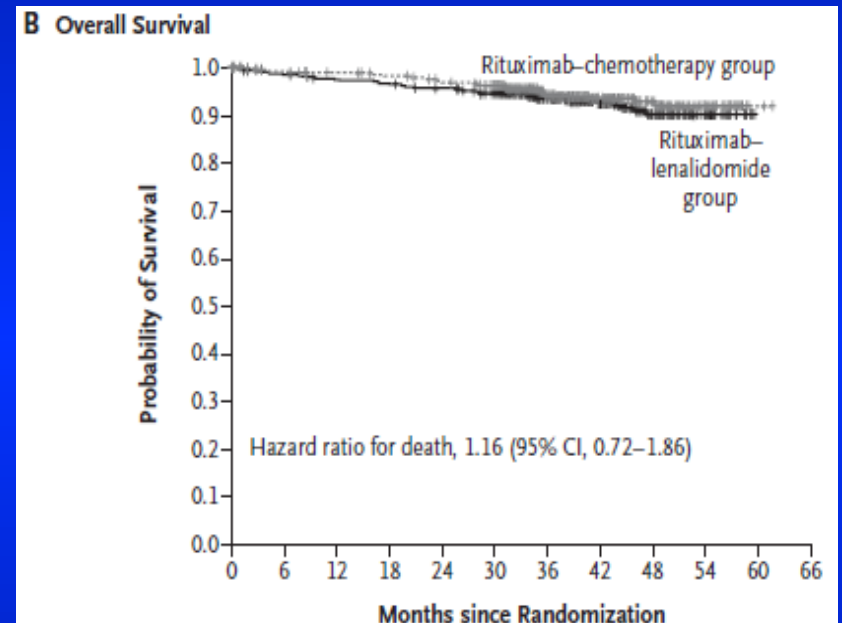
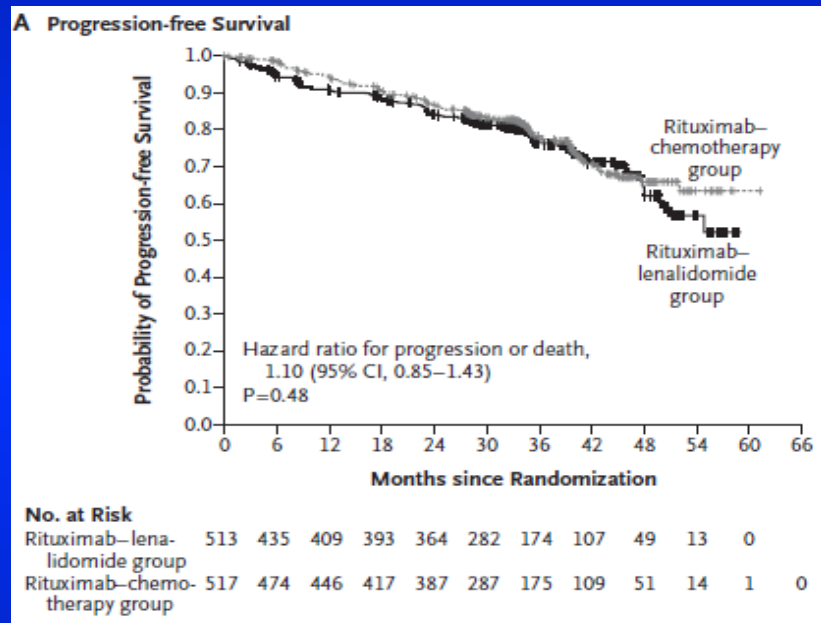
Estudio Fase 3. Primera Línea. Gallium.



*Rama obinutuzumab :
igual supervivencia global y más efectos adversos*

Marcus R, et al. N Engl J Med 2017

Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma

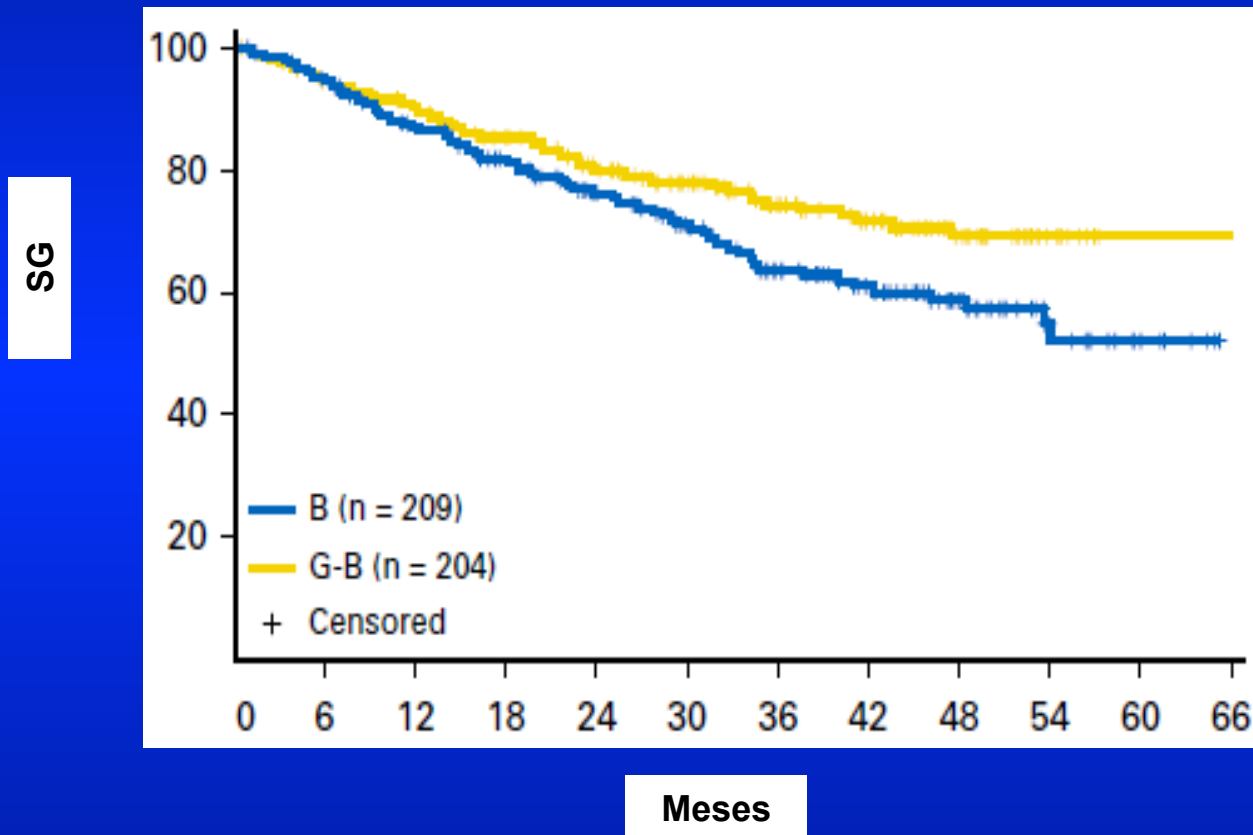


Igual eficacia y diferentes efectos adversos

Morschhauser NH, et al. N Engl J Med 2018

Nuevos Monoclonales . Obinutuzumab

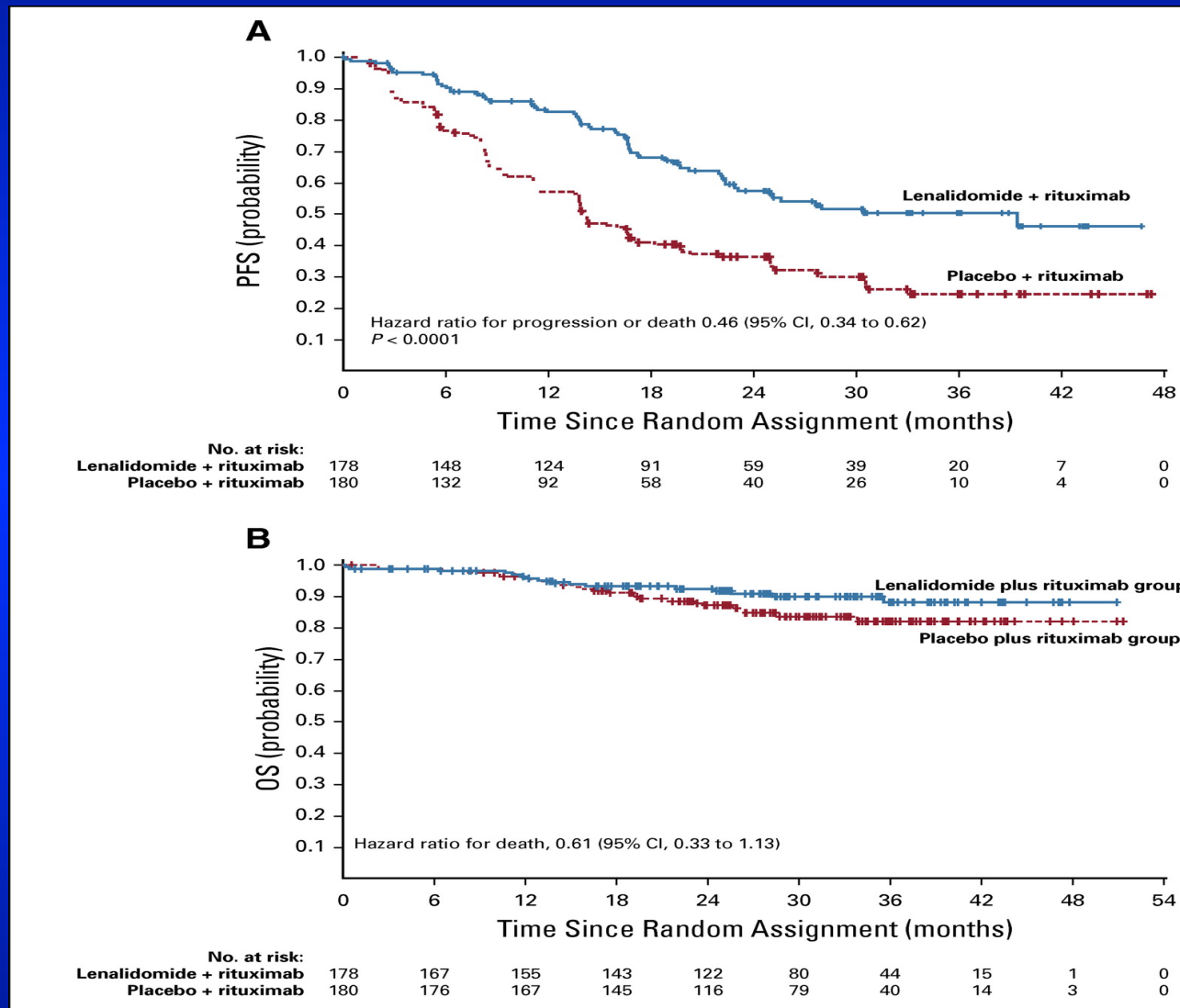
Estudio Fase 3. Recaídos. GADOLIN



Shen L, et al. J Clin Oncol 2018

Inmunomoduladores . Lenalidomida

Estudio Fase 3. Recaídos. AUGMENT



Leonard JP, et al. JCO 2019