



TRATAMIENTO DEL LINFOMA TESTICULAR

IRIA CAROU FRIEIRO

Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra

LINFOMA EXTRAGANGLIONAR

DEFINICIÓN:

Componente extraganglionar clínicamente dominante después de la estadificación.

TIENE EL POTENCIAL DE DISEMINARSE.



Agrupa a un amplio CONJUNTO de linfomas con DIFERENTE tipo histológico, alteraciones moleculares, localización y comportamiento clínico, que se originarían primariamente FUERA de los ganglios linfáticos, del bazo o de la médula ósea.



INCIDENCIA:

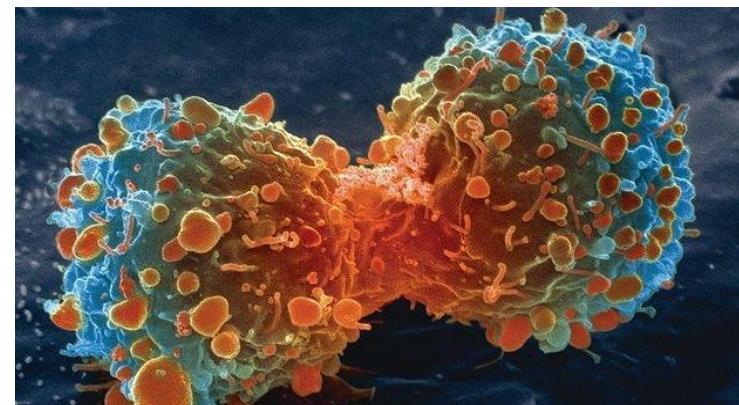
En aumento (mayor que en linfomas ganglionares).

Entre 20-45% de los LNH.

LINFOMA TESTICULAR PRIMARIO

- Descrito por primera vez en 1877 por Malassez.
- Neoplasia infrecuente y muy agresiva.
- Tumor testicular más frecuente en > 60 años (hasta el 50 % de los tumores en esta localización).
- Representa el 2-5% de todas las neoplasias testiculares malignas.
- El 1-2% de los LNH y el 4% de los LNH extraganglionares.
- Incidencia anual de 0,09 a 0,26 por 100.000 habitantes.
- Debe distinguirse de los linfomas sistémicos con infiltración secundaria (ej. Burkitt, linfoblástico).

Linfoma Testicular primario. Actas Urol Esp. 2004;28(2):141-146.
Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large-Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(1):20-27.



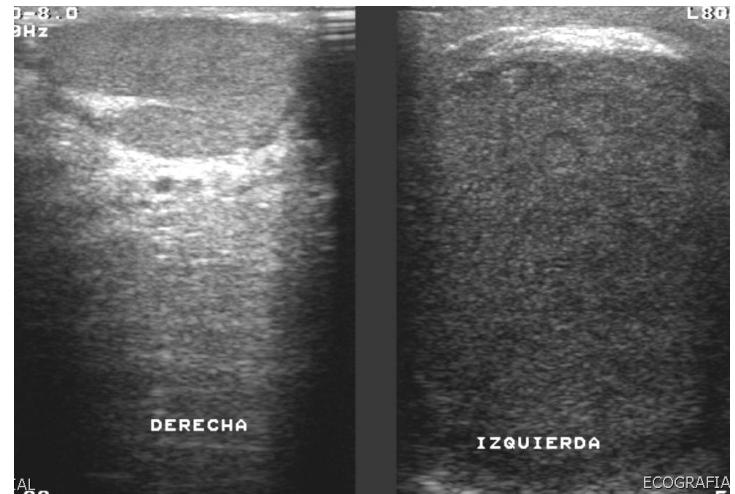
- La etiología es desconocida y no se conocen factores predisponentes aunque se ha relacionado con orquitis crónica, criotorquidia y filariasis.

CLÍNICA:

- Masa testicular unilateral y dolor agudo escrotal.
- Los síntomas B están presentes en el 25-41% de los casos.
- Se puede asociar hidrocele hasta en el 40% de los pacientes.

- Dada su forma de debut clínico se diagnostica habitualmente en estadios iniciales y limitados (estadio I y II de Ann Arbor constituyen el 80%).
- Cuando el debut es en forma de estadio avanzado, las localizaciones más frecuentes son el SNC, la piel, el anillo de Waldeyer y el pulmón.

- Se debe hacer un estudio completo similar al del resto de los linfomas (TC TAP, PET/TC y biopsia MO) con especial atención a:
 - SNC (punción lumbar, citología de LCR, RMN cerebral).
 - testículo contralateral.
 - piel y exploración ORL (anillo de Waldeyer).
- La prueba de imagen que ayuda en el diagnóstico es la ecografía testes y/o la resonancia magnética.
- Analíticamente, LDH suele estar elevada con marcadores tumorales testiculares normales.

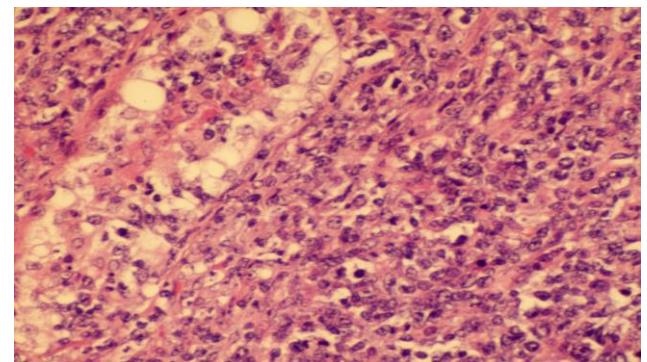


- El 80-90% de los linfomas testiculares pertenecen al subtipo no Hodgkin B difuso de células grandes, siendo los T excepcionales.
- Elevada actividad proliferativa (Ki67 >50%).
- Entre el 2 y el 38% presenta afectación bilateral (de forma sincrónica (6-10%) o asincrónica), siendo un signo de mala evolución.
- Valoración de expresión IHQ de CD10, Bcl-6 y MUM1 esencial.

Pos. CD10 y/o bcl-6 y neg. MUM-1 -> CG: mejor tasa supervivencia.

Predominio del tipo no-CG (60-96% de los casos).

Non-Hodgkin lymphoma:an update. Lancet Oncol. 2004;5:341-53.
Linfoma Testicular primario. Actas Urol Esp. 2004;28(2):141-146.
Nongerm Cell Tumors of the Testis. Urologic Oncology. Elsevier, 2005;633-636.



- Porcentaje de recaída alto ($> 50\%$) y tardía (tras 5 años de remisión).
- Muestra una predilección por la recaída sistémica extraganglionar, principalmente en el SNC ($\pm 44\%$ de casos) y en el testículo contralateral (10-40% de casos) -> pronóstico empeora exponencialmente.

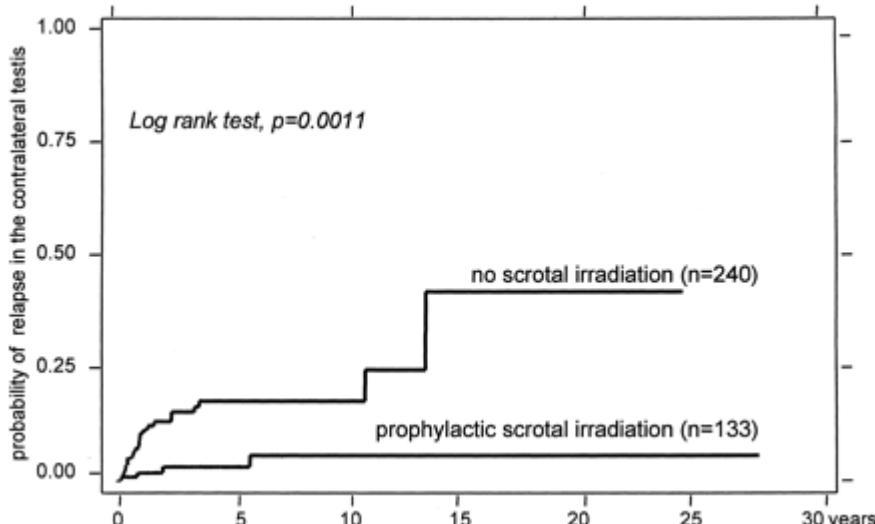


SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DEL 85%
SOLO CON CIRUGÍA DEL 10-30%

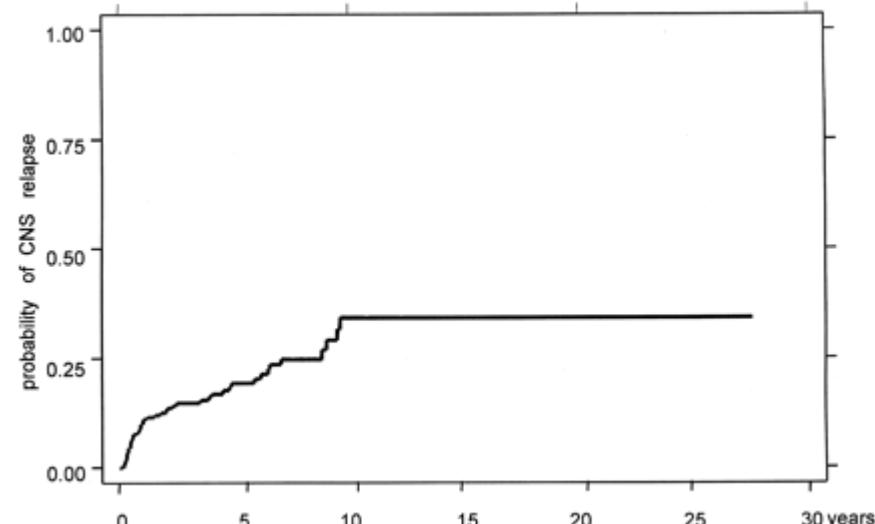
Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large-Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group

By E. Zucca, A. Conconi, T.I. Mughal, A.H. Sarris, J.F. Seymour, U. Vitolo, R. Klasa, M. Ozsahin, G.M. Mead, M.A. Gianni, S. Cortelazzo, A.J.M. Ferreri, A. Ambrosetti, M. Martelli, C. Thiéblemont, H. Gomez Moreno, G. Pinotti, G. Martinelli, R. Mozzana, S. Grisanti, M. Provencio, M. Balzarotti, F. Laveder, G. Oltean, V. Callea, P. Roy, F. Cavalli, and M.K. Gospodarowicz

J Clin Oncol 21:20-27. 2003 by American Society of Clinical Oncology



Riesgo continuo de recurrencia en el testículo contralateral en pacientes que no recibieron radioterapia escrotal profiláctica ($p = 0,0011$).



Riesgo continuo de recurrencia en el SNC en toda la serie de 373 pacientes con linfoma primario testicular de células grandes. El riesgo de recaída a 5 y 10 años, fue de 20 y 35% respectivamente.

FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO

IPI bajo / bajo-intermedio

Ausencia de síntomas B

Centro germinal

Tratamiento QT con antraciclinas

Radioterapia escrotal profiláctica

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

Edad avanzada > 70 a.

Síntomas B

Afectación teste izquierdo

LDH elevada / β 2-microglobulina elevada

Grado esclerosis, invasión vascular y cordón espermático.

Estadificación avanzada / IPI alto

Tamaño de tumor > 9 cm

Los factores pronósticos más importantes son
la EDAD y el ESTADIO TUMORAL (estadiaje
Ann Arbor).

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR?

- El tratamiento estándar no está bien definido.
- Difícil establecer ensayos aleatorizados prospectivos.

LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS SON VARIAS Y NO EXCLUYENTES...

TRATAMIENTO

ORQUIECTOMÍA RADICAL: diagnóstica y terapéutica.

Como tratamiento exclusivo conlleva riesgo de recidiva de más de 90% en menos de 2 años.

RADIOTERAPIA sobre áreas retroperitoneales (controvertida).

Tasas de recaída que superan el 70%.

Se considera necesario tratamiento sistémico con **QUIMIOTERAPIA** tras orquitectomía.

Mejores resultados con regímenes a base de antraciclinas.

TRATAMIENTO

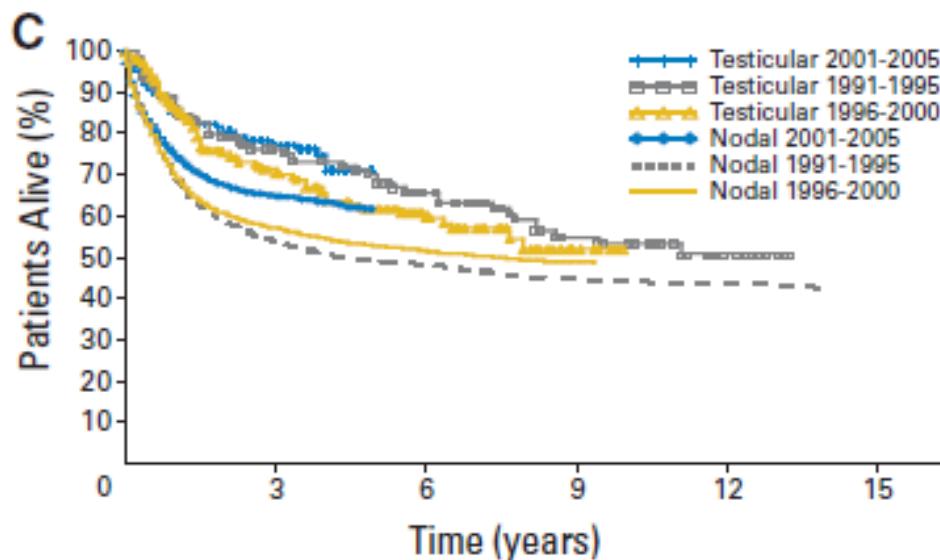
1. Por el riesgo de recaída deben recibir **QT PROFILÁCTICA PARA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL** y **RADIOTERAPIA ESCROTAL (25-30 Gy)** al completar la quimioterapia.
2. La introducción en la práctica clínica de **RITUXIMAB**, representó una contribución a la mejoría de estas tasas de supervivencia.
3. El esquema actual son **6 ciclos de R-CHOP**.

LA QUIMIOTERAPIA Y LA CIRUGÍA DEBEN SER LA BASE DEL TRATAMIENTO, YA QUE SE HA DEMOSTRADO QUE AUMENTA LA TASA DE REMISIONES COMPLETAS.

Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Population-Based Study on the Incidence, Natural History, and Survival Comparison With Primary Nodal Counterpart Before and After the Introduction of Rituximab

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE 769 PACIENTES CON LINFOMA TESTICULAR PRIMARIO.

En linfoma testicular NO se demostró mejoría en la supervivencia tras la introducción de Rituximab DESPUÉS del año 2000.



Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab

ENsayo de 399 pacientes con LBDCG

R-CHOP vs CHOP
en riesgo de diseminación al SNC en la
recaída

EL RITUXIMAB NO REDUCE EL RIESGO
DE DISEMINACIÓN AL SNC



PROFILAXIS SNC

Es difícil sacar conclusiones sobre la eficacia del **MTX INTRATECAL**:
no uniformidad del uso en las series retrospectivas de casos.

De los ensayos clínicos prospectivos realizados:

- 2 utilizaron QT intratecal sola → tasas de recaída del SNC del 6%.
- 1 utilizó **MTX intratecal y sistémico** → no recaídas del SNC en 38 ptes.

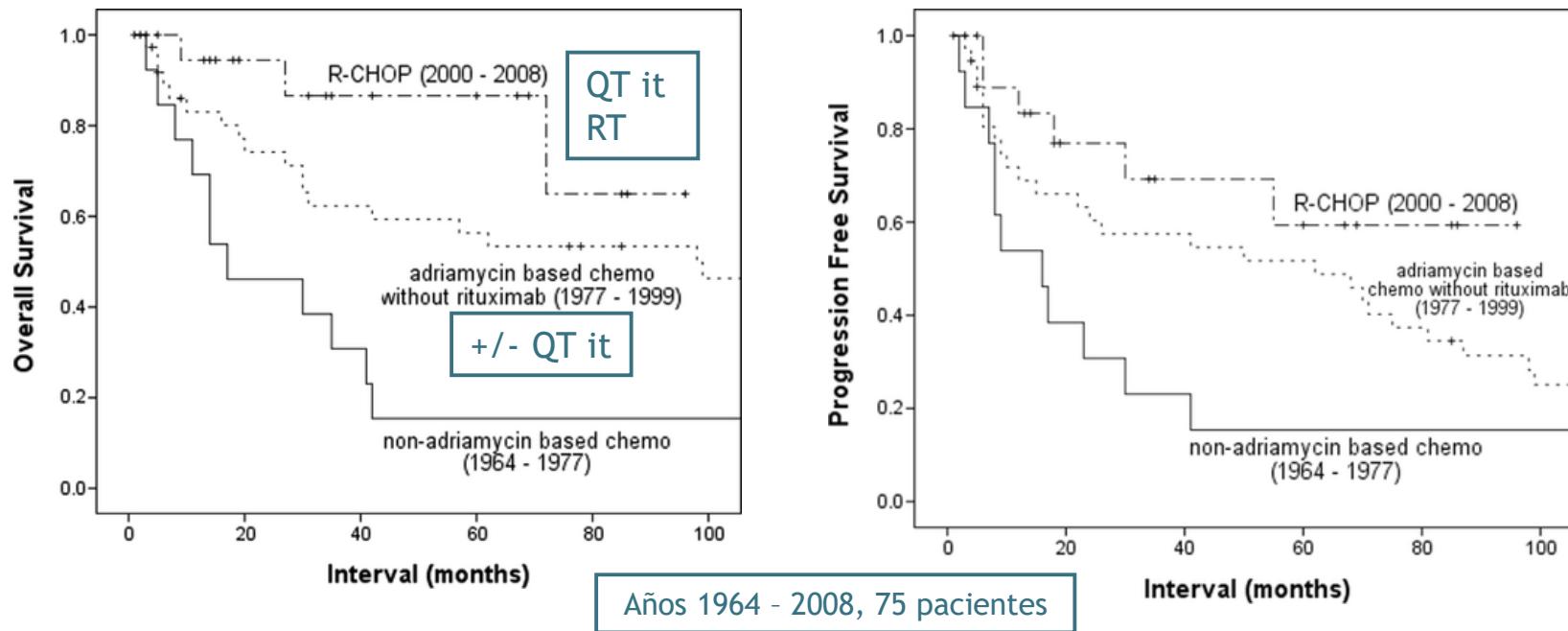
MTX A ALTAS DOSIS en la PROFILAXIS DEL SNC alcanza
MAYOR CONCENTRACIÓN en el PARÉNQUIMA cerebral y
ha demostrado ser EFICAZ en LBDCG GANGLIONARES.



NO siempre es
factible en edad
avanzada.

Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(5):386-389.
Pharmacokinetics of methotrexate in cerebrospinal fluid and serum after osmotic blood-brain barrier disruption in patients with brain lymphoma. Clin Pharmacol. Ther. 2000;67(6):631-641.
Methotrexate distribution within the subarachnoid space after intraventricular and intravenous administration. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;45(3): 259-264.

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience


EL ESQUEMA R-CHOP, JUNTO A LA QUIMIOTERAPIA INTRATECAL Y LA RADIOTERAPIA ESCROTAL, MEJORAN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL AUNQUE SIGUE HABIENDO ALTA TASA DE RECAÍDA SISTÉMICA.

First-Line Treatment for Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab-CHOP, CNS Prophylaxis, and Contralateral Testis Irradiation: Final Results of an International Phase II Trial

Umberto Vitolo, Annalisa Chiappella, Andrés J.M. Ferreri, Maurizio Martelli, Ileana Baldi, Monica Balzarotti, Chiara Bottelli, Annarita Conconi, Henry Gomez, Armando Lopez-Guillermo, Giovanni Martinelli, Francesco Merli, Domenico Novero, Lorella Orsucci, Vincenzo Pavone, Umberto Ricardi, Sergio Storti, Mary K. Gospodarowicz, Franco Cavalli, Andreas H. Sarris, and Emanuele Zucca

FASE II

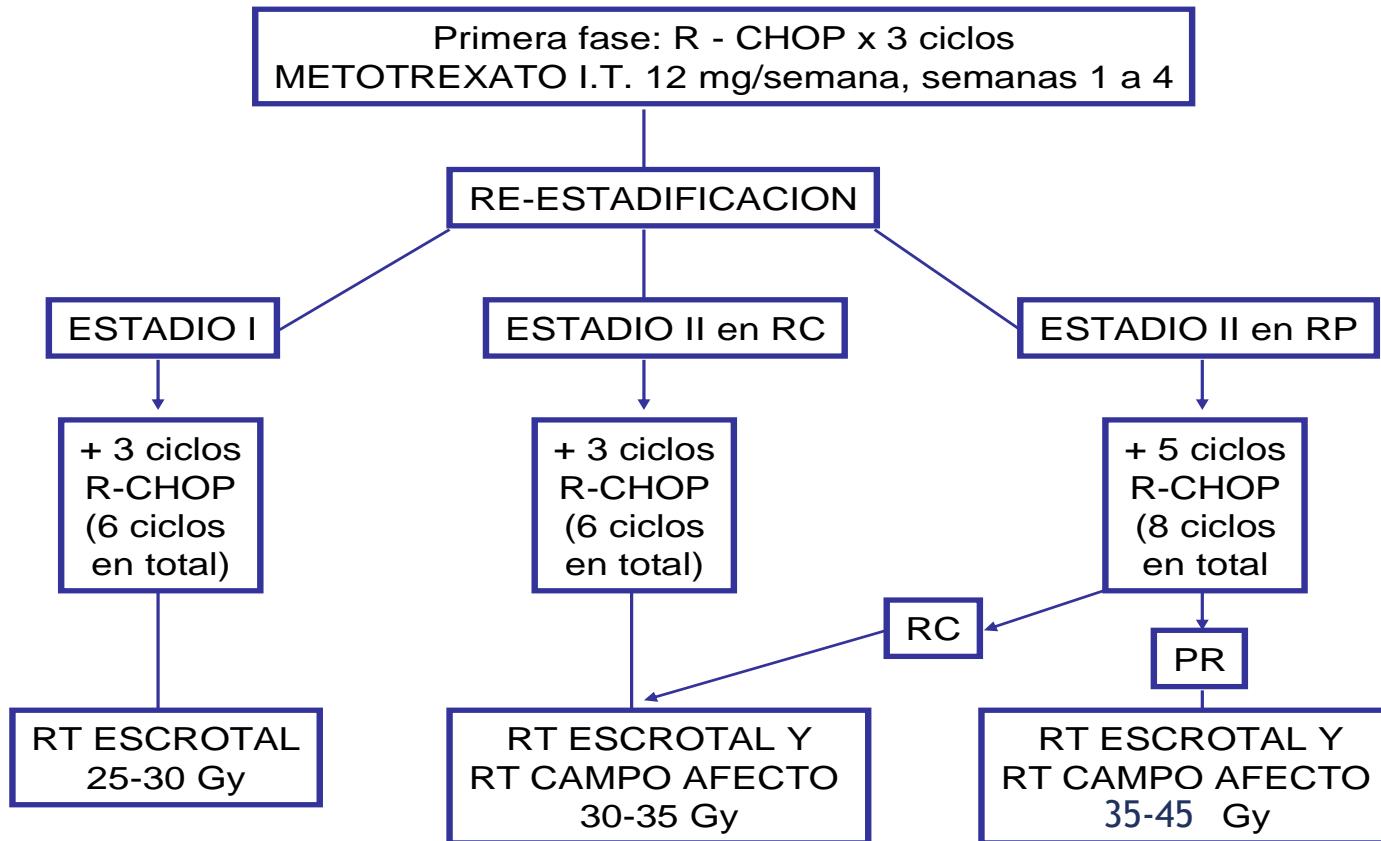
53 PACIENTES EVALUABLES ENTRE JUNIO 2001-DICIEMBRE 2006

MEDIANA DE SEGUIMIENTO: 65 MESES

Table 1. Clinical Characteristics

Characteristic	No. of Patients	%
Age, years		
Median	64	
Range	22-79	
Ann Arbor stage		
I _E	40	75
II _E	13	25
Bilateral testicular involvement	4	8
Lymph node involvement	13	25
ECOG performance status		
0	47	89
1	4	7
2	2	4
B symptoms	2	4
Elevated LDH serum level*	6	12
Elevated β_2 -microglobulin serum level†	6	14

Tras la orquitectomía



EN EL ESTUDIO IELSG10, SE EVIDENCIA MEJORÍA DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DEBIDO A LA ASOCIACIÓN DEL ESQUEMA R-CHOP JUNTO A LA QT INTRATECAL Y LA RTP ESCROTAL.

Table 2. Summary of Acute Hematologic and Nonhematologic Toxicities

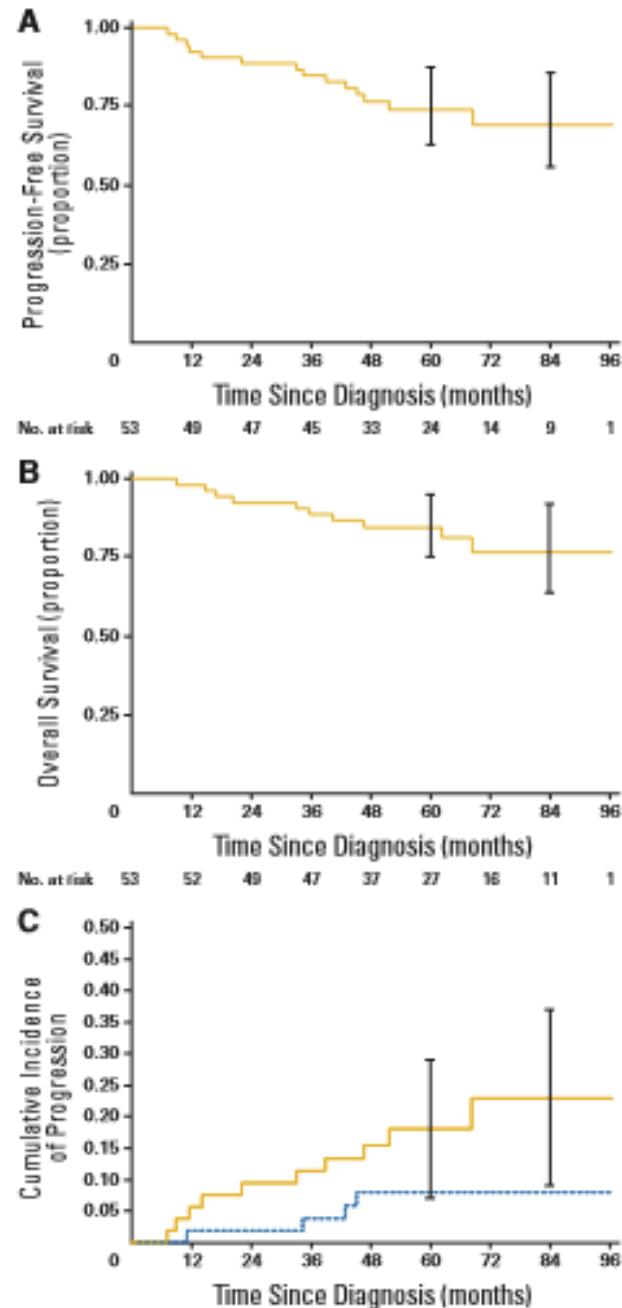
Acute Toxicity	Grade					
	0		1-2		3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hematologic, total	36	68	2	4	5	28
Anemia	48	90	3	6	2	4
Neutropenia	38	72	1	2	14	26
Thrombocytopenia	49	92	0		4	8
Neurologic	39	74	7	13	7	13
Cardiac	50	94	2	4	1	2
GI	42	79	10	19	1	2
Infection	48	90	3	6	2	4
Fever of unknown origin	50	94	2	4	1	2
Cutaneous	49	92	3	6	1	2

Se sabe que los tratamientos oncológicos específicos logran un buen control de la enfermedad.

ESTUDIO IELSG10



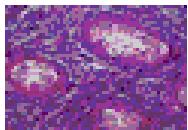
- SUPERVIVENCIA GLOBAL a 5 años en torno al 85%.
- SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN a 5 años alrededor del 74%.
- Solo con cirugía la supervivencia ronda un 10-30%.
- SIN RECAÍDA EN EL TESTE CONTRALATERAL.
- 10 pacientes recayeron, 3 PACIENTES EN SNC.



Actualmente continúa en curso:

ESTUDIO IELSG 30

fase II que responderá a cuál es el papel de la CITARABINA LIPOSOMAL INTRATECAL y el METOTREXATE A DOSIS INTERMEDIAS (1.5 g/m²).



IELSG 30

A phase II study of R-CHOP with intensive CNS prophylaxis and scrotal irradiation in patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma
(Study chair: [U. Vitolo, E. Zucca](#))
49 patients

TRATAMIENTO EN RECAÍDA

- Pronóstico pobre tras recaída.
- Mediana de supervivencia tras recaída: ± 2 meses en la serie danesa.

Recaída en SNC frecuente y pacientes ancianos con comorbilidades.

- De los 9 pacientes con linfoma recidivante en el estudio IELSG-10:

4 pts (44%) continúan vivos en la segunda remisión (terapia de rescate no especificada).

ESTO SUGIERE QUE LA PREVENCIÓN DE RECAÍDA DEL SNC PUEDE
RESULTAR EN UN MAYOR POTENCIAL PARA ALCANZAR LA
CURACIÓN EN ESTOS PACIENTES

Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. Eur J Cancer. 1994;30A(12):1760-1764..

First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol. 2011;29(20):2766-2772.

HACIA EL FUTURO...

OPCIÓN EN EL CASO DE LINFOMAS TESTICULARES PRIMARIOS ¿?

Se está estudiando en LBDCG activados

LENALIDOMIDA (esquema R2-CHOP) e IBRUTINIB

POMALIDOMIDA, mejora sinérgica de la citotoxicidad celular dependiente del antígeno con Rituximab y excelente penetración del SNC.

Lenalidomide can be safely combined with R-CHOP (R2CHOP) in the initial chemotherapy for aggressive B-cell lymphomas: phase I study. Leukemia. 2011;25(12):1877-1881.

Phase 1b study of lenalidomide in combination with rituximab-CHOP (R2-CHOP) in patients with B-cell lymphoma. Leukemia. 2013;27(1):252-255.

Immuno-modulatory drug CC-5013 or CC-4047 and rituximab enhance antitumor activity in a severe combined immunodeficient mouse lymphoma model. Clin Cancer Res. 2005;11(16):5984-5992.

HACIA EL FUTURO...

Las estrategias de tratamiento futuras se puede considerar relacionadas con:

Niveles bajos de p53

Niveles altos de STAT3 fosforilado (pSTAT3)

Sobreexpresión de CXCR4

Activación de la vía del factor nuclear kB (NF-kB)

PAPEL EN LA
FISIOPATOLOGÍA DE
LAS RECAÍDAS

- ✓ Estudios preclínicos reportaron METÁSTASIS mediadas por la ACTIVACIÓN de CXCR4.
- ✓ Un INHIBIDOR de la señalización JAK-STAT mostró actividad in vitro CONTRA líneas de células LBDCG de tipo ABC y es SINÉRGICO con los inhibidores de la vía NF-kB.

Primary testicular lymphoma. Blood. 2014;123:486---93.

Phenotype profiling of primary testicular diffuse large B-cell lymphomas. Hematol Oncol 2014; 32: 72-81.

Cooperative signaling through the signal transducer and activator of transcription 3 and nuclear factor kappaB pathways in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2008;111(7):3701-3713.

CONCLUSIONES

- Enfermedad RARA y AGRESIVA.
- El tratamiento actual estándar es:

R-CHOP CADA 21 DÍAS + METOTREXATE INTRATECAL + RTP

TESTE CONTRALATERAL ± RTP CAMPO AFECTO

- Existe necesidad de NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS, que pueden estar en los procesos fisiopatológicos subyacentes al tropismo característico del LTP.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO ESPAÑOL MULTICÉNTRICO DE INCIDENCIA GLOBAL, CARACTERÍSTICAS, REVISIÓN HISTOLÓGICA, TRATAMIENTOS EFECTUADOS Y RESULTADOS DEL LINFOMA PRIMARIO DE TESTÍCULO. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Objetivos

Describir de forma retrospectiva la experiencia clínica multicéntrica en España en el enfoque diagnóstico y terapéutico del linfoma primario de testículo, mediante el análisis de datos clínicos de pacientes diagnosticados entre 2000 y 2017.

HOSPITALES PARTICIPANTES	NÚMERO DE CASOS
COMPLEXO HOSPITALARIO UNIV. DE PONTEVEDRA	3
HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR NEGRIN (Las Palmas de Gran Canaria)	8
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS (Tenerife)	3
HOSPITAL UNIV. PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA	3
HOSPITAL GENERAL UNIV. DE ELDA (Alicante)	1
HOSPITAL COSTA DEL SOL (Marbella)	2
HOSPITAL CLÍNICO UNIV. VIRGEN DE LA VICTORIA (Málaga)	6

PRÓXIMO PASO... PÓSTER SEOM 2017

Muchas gracias

