

LINFOMA FOLICULAR

LO QUE DEBES CONOCER PARA TU PRÁCTICA CLÍNICA

Miguel A. Canales

Servicio de Hematología

Hospital Universitario La Paz

1. Introducción

El linfoma folicular es el segundo tipo de linfoma no hodgkiniano más frecuente en nuestro medio, caracterizado por un curso clínico prolongado, si bien, las recaídas son habituales a lo largo de su evolución. Diferentes avances terapéuticos han aumentado de forma significativa la supervivencia global (SG), que se sitúa a los 10 años en el 80% en diferentes series recientemente publicadas (1). A pesar de ello el manejo de los pacientes con linfoma folicular continúa siendo un reto en la actualidad. Las múltiples opciones terapéuticas disponibles han convertido la toma de decisiones en un proceso complejo, cuestionando dogmas tan establecidos como la radioterapia en los estadios localizados o la abstención terapéutica en pacientes asintomáticos en estadios avanzados. En base a su complejidad, desde un punto de vista eminentemente práctico, trataremos de abordar las siguientes cuestiones:

- a. ¿Cuál es el tratamiento de los estadios localizados?
- b. ¿Sigue siendo válida la opción de esperar y ver?
- c. ¿Cuál es el esquema óptimo para el tratamiento inicial?
- d. ¿Cómo abordar el tratamiento de los pacientes en recaída?
- e. ¿Cómo identificar y tratar a los pacientes de alto riesgo?

1. Tratamiento de los estadios localizados

En los estadios localizados, la radioterapia ha sido tradicionalmente considerada la terapia de elección. Sin embargo, se estima que solo el 30% de los pacientes con estadio localizado son tratados exclusivamente con radioterapia (2). Además, diferentes estrategias, desde la abstención hasta el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia ofrecen resultados comparables por lo que en la práctica clínica, diferentes opciones terapéuticas son válidas (3).

2. Esperar y ver, ¿una actitud todavía válida?

En ausencia de tratamientos eficaces, la opción de esperar y ver era una alternativa aceptable en determinados pacientes con linfoma folicular. La dificultad reside, por un lado, en tratar de identificar a estos pacientes, y por otro, en confirmar si la introducción de nuevos fármacos podría cambiar esta actitud. En este sentido, un estudio del grupo británico compara la administración de rituximab en monoterapia con la actitud expectante en pacientes asintomáticos con baja carga tumoral. Es evidente que la supervivencia libre de progresión (SLP) es mejor en aquellos pacientes que reciben rituximab, de modo que a los 3 años, la mitad de los pacientes inicialmente no tratados ya habían requerido tratamiento sistémico frente a menos del 10% de aquellos tratados inicialmente con rituximab en inducción y mantenimiento (4). Sin embargo, la SG no mejora cuando se administra rituximab como terapia inicial en pacientes asintomáticos, un objetivo que parece fundamental en este contexto clínico. En consecuencia, la opción de esperar y ver sigue siendo válida en la actualidad.

3. ¿Existe una terapia de primera línea que podemos considerar estándar?

La inmunoterapia con rituximab es la terapia de elección para aquellos pacientes en estadios avanzados con indicación de tratamiento. Sin embargo, sigue sin resolverse la principal cuestión al respecto, ya que no conocemos cual es el mejor esquema de quimioterapia a utilizar en combinación con rituximab. En base a los resultados de diferentes estudios podemos afirmar que, R-CHOP comparado a R-CVP mejora la proporción de respuestas y la SLP (5), mientras que la combinación de rituximab con bendamustina no es inferior a R-CHOP (6,7). En ninguno de los estudios aleatorizados se demuestran diferencias en SG (5-7).

Dos estudios recientes, añaden mayor complejidad a esta decisión. El estudio GALLIUM, que compara obinutuzumab con rituximab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia ha demostrado beneficio en SLP en aquellos pacientes inicialmente tratados con inmunoterapia con obinutuzumab, con una reducción del riesgo de progresión o muerte en torno al 30%, sin observar diferencias en SG (8,9). Es interesante analizar en este estudio el perfil de toxicidad de los diferentes regímenes empleados, con una concentración de eventos graves (grado 5) en aquellos pacientes que recibieron bendamustina, lo que podría condicionar la elección terapéutica en la primera línea del linfoma folicular (9).

Por otro lado, los denominados esquemas “libres de quimioterapia” con la combinación de lenalidomida y rituximab, han demostrado resultados prometedores en estudios de

fase II (10). El estudio RELEVANCE, en el que se compara la combinación de rituximab y lenalidomida (régimen R2) con la inmunoterapia convencional, no ha demostrado diferencias en SLP ni SG, pero demuestra la factibilidad de este esquema en el linfoma folicular (11).

En la actualidad, es habitual la administración de mantenimiento con rituximab en aquellos pacientes que responden al tratamiento inicial, en base a los resultados del estudio PRIMA que compara mantenimiento con rituximab frente a observación. Este estudio ha demostrado ventaja evidente en SLP con mantenimiento, de modo que la mitad de los pacientes no han progresado tras 10 años de seguimiento, de nuevo sin observar diferencias en SG (12).

En consecuencia, la cuestión sobre la mejor terapia inicial sigue sin resolverse en la actualidad y la decisión debe ser individualizada en base a las características del paciente y a la experiencia del centro con los diferentes esquemas terapéuticos.

4. Manejo de los pacientes en recaída

En situación de recaída son varias las consideraciones que debemos realizar antes de plantearnos un determinado tratamiento. Entre ellas, la terapia inicialmente recibida o la duración de la respuesta son variables que nos ayudarán a decidir entre las diversas opciones disponibles en la actualidad, ya que no existe un tratamiento que podamos considerar como estándar. Opciones como bendamustina, en monoterapia o en combinación con rituximab son habitualmente empleadas en segunda línea, así como idelalisib en pacientes refractarios a alquilantes y rituximab. Un estudio reciente demuestra que la combinación de bendamustina con obinutuzumab en pacientes refractarios a rituximab consigue mayor SLP y SG en comparación a bendamustina en monoterapia (13). El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ha sido la opción tradicional de rescate en pacientes jóvenes, si bien es importante tener en cuenta que los resultados son mejores cuando se realiza tras la primera recaída (14), por lo que debe ser una opción a considerar, sobre todo si la progresión de la enfermedad es precoz y en caso de transformación de la enfermedad. Además, lenalidomida en esquemas libres de quimioterapia, diferentes inhibidores de PI3K o inhibidores de EZH2 como tazemetostat se incluyen en una amplia lista de opciones entre los pacientes refractarios o en recaída.

5. ¿Cómo identificar y tratar a los pacientes de alto riesgo?

Diferentes estudios confirman que una proporción de pacientes (que se mantiene constante en torno al 20% en diferentes series) progresan en los dos primeros años desde el diagnóstico o inicio del tratamiento (15). Los diferentes índices pronósticos no identifican de forma adecuada a esta población de pacientes, cuya supervivencia se ve enormemente comprometida (a los 5 años varía del 30% al 50% en diferentes estudios) Ello implica la necesidad de desarrollar nuevas estrategias no solo para su identificación precoz sino también para mejorar su pronóstico. En este sentido, se están llevando a cabo ensayos específicos en esta población de pacientes y un estudio reciente confirma el beneficio del TAPH cuando los pacientes progresan de forma precoz (16).

6. Conclusiones

En resumen, el manejo de los pacientes con linfoma folicular genera todavía múltiples controversias, que difícilmente serán resueltas a corto plazo. Entre tanto, es fundamental diseñar la estrategia terapéutica mas adecuada para cada paciente individualizada de acuerdo con su edad, comorbilidades, pronóstico y experiencia del centro.

Bibliografía

1. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquières H, Nicolas E, Thompson CA, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Jan 10;37(2):144–52.
2. 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 database analysis. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3843–51.
3. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of First-Line Management Strategies for Stage I Follicular Lymphoma: Analysis of the National LymphoCare Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Sep 17;30(27):3368–75.
4. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Apr;15(4):424–35.
5. Luminari S, Ferrari A, Manni M, Dondi A, Chiarenza A, Merli F, et al. Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Mar 1;36(7):689–96.
6. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Grünhagen von U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203–10.
7. Flinn IW, Der Jagt Van R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944–52.
8. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1331–44.
9. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Aug 10;36(23):2395–404.
10. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemeister FB, Mclaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent

lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2014 Nov;15(12):1311–8.

11. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Sep 6;379(10):934–47.
12. Salles GA, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, et al. Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years. *Blood*. American Society of Hematology; 2017 Dec 7;130(Suppl 1):486–6.
13. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Aug;17(8):1081–93.
14. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation for Follicular Lymphoma at the Time of Second or Subsequent Remission: Long-Term Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Jun 20;25(18):2554–9.
15. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Aug 10;33(23):2516–22.
16. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jun;24(6):1163–71.