

Linfoma Folicular. Actualización 2023

Dra Maria Alejandra Torres Viera

Hematólogo Caracas- Venezuela

Introducción

El aumento global de la carga del cáncer es un hecho, más del 50% en regiones en desarrollo. Para 2020, se estima que más de 100 millones de personas mayores de 60 años vivirán en América Latina y el Caribe, y más de la mitad de este grupo vivirá más de 80 años. Pronóstico para América Latina de nuevos casos de cáncer para 2020, rondará los 1,7 millones.¹

La incidencia del LNH está aumentando en todo el mundo. Se han observado variaciones significativas en las tendencias a lo largo del tiempo para los subtipos individuales de NHL. Los estudios epidemiológicos han mostrado diferencias sustanciales en las frecuencias relativas de los subtipos de NHL en diferentes regiones geográficas. Los patrones de frecuencia de LNH específicos del subtipo en diferentes regiones geográficas pueden ser indicativos de factores de riesgo ambientales o del huésped en un país o región en particular. Latinoamérica es una región particular-. 33 países, 600 millones de habitantes con alta heterogeneidad individual, por ejemplo, diversos sistemas de salud, acceso a la atención, factores socioeconómicos, geográficos y ambientales (mar Caribe, costas, sierra, selva), culturales, étnicos. Los sistemas nacionales de salud además, se desarrollaron como una coexistencia de muchos subsistemas (entidades públicas, seguridad social y proveedores privados con diferentes niveles de calidad)²

Se observan diferencias significativas entre países individuales. Por ejemplo, Argentina, Venezuela y Chile tienen distribuciones de NHL que son algo similares a las de América del Norte (NA). En contraste, por ejemplo, Guatemala y Perú tuvieron frecuencias mucho más bajas de LNH de células B de bajo grado, particularmente LF, células del manto, CLL y linfomas de Hodgkin. Además, en Guatemala, México y Perú, hay una frecuencia significativamente más alta de LNH de células T, tanto como lo observado en el Medio Oriente y Asia. Perú tuvo una frecuencia particularmente mayor de PTCL y ATLL, mientras que México linfoma nasal de células NK/T y aparentemente por ejemplo, mayor incidencia de linfomas asociados a Virus de E. Barr.¹

El estudio de poblaciones con ascendencia no europea es fundamental si queremos obtener una imagen más completa de la diversidad humana.

La historia de América Latina ha involucrado una mezcla extensa entre los nativos americanos y las personas que llegan de otros continentes, particularmente de Europa y África. América Latina representa un escenario perfecto para examinar la variación genética regional y su relación con la diversidad fenotípica humana y, de ser así, la variabilidad del linfoma.³

El genoma latinoamericano representa una innovación evolutiva muy reciente en la larga trayectoria de la evolución humana y la migración en todo el mundo. El componente de ascendencia nativa americana del 80% para Perú es la contribución más alta de cualquier población ancestral a una población latinoamericana mezclada, y la fracción de ascendencia africana del 2% para la misma población es la más baja. Por el contrario, el componente

europeo y africano son dominantes en Venezuela, Colombia, Argentina y la región del Caribe.⁴. Comprender los patrones de la estructura de la población humana es clave para delinear la variación geográficamente restringida

Los nativos americanos muestran la diversidad genética más baja de cualquier grupo continental, pero existe una gran divergencia entre las subpoblaciones. En la actualidad, las poblaciones indígenas estadounidenses (y las personas con ascendencia indígena) pueden albergar alelos privados locales raros o ausentes en otros lugares. México, Guatemala y Perú sirven como un punto focal importante para tales análisis porque albergan una de las mayores fuentes de diversidad precolombina y tienen una larga historia de civilizaciones complejas con diversas contribuciones a la población actual.

<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07748-z>

LF etiopatogenia: Las Mutaciones epigenéticas ocurren en el 90% de los pacientes con LF y representan el evento más temprano de la linfogénesis.

Ellas tienen por blanco vías de comunicación celular: BCR, mTORC1, JAK-STAT. Las mutaciones somáticas no están restringidas a las células B sino también afectan las interacciones de estas con el microambiente. Para el 2022 tenemos claro que el microambiente celular es la clave de la oncogénesis en el LF. Alrededor del 20 % de los pacientes tendrán una progresión temprana de la enfermedad después de QI (POD24), y experimentarán una SG a los 5 años de solo el 50 % frente al 90 % para aquellos que no presentan recurrencia temprana. Los pacientes con progreso temprano tienen probablemente una biología única que, hasta ahora, no se identifica fácilmente en el momento del diagnóstico.

En LF, la necesidad clínica más importante no satisfecha, es justamente el subgrupo de alto riesgo, aquellos que progresan temprano.⁵

Podemos Verdaderamente Predecir Alto Riesgo POD 24

Análisis agrupado de 13 ensayos clínicos aleatorizados, datos de 5225 pacientes con FL no tratados previamente en la era anterior y posterior al rituximab para identificar los factores clínicos que predicen la POD24. Los factores de riesgo para POD24 incluyeron sexo masculino, mal estado funcional, puntuación FLIPI de alto riesgo y β 2-microglobulina elevada.^{6,7} La progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses (POD24) ocurrió en el 13 % de los pacientes y se asoció con un resultado significativamente inferior con una supervivencia general a los 2 años del 38 % (IC del 95 %, 20-55). El único factor de riesgo significativo para POD24 al inicio del estudio fue la lactato deshidrogenasa elevada ($p < 0,001$). Es importante señalar que la mayoría de los pacientes con POD24 (76 %) habían transformado la enfermedad. En comparación con una cohorte histórica tratada con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona, la supervivencia libre de eventos ha mejorado y el riesgo de POD24 ha disminuido, pero una mayor proporción de pacientes con POD24 albergan transformación. La presencia de transformación oculta o temprana es el principal impulsor de POD24 en pacientes con FL tratados con RB de primera línea.⁸

Ninguno de los índices disponibles hasta ahora ha tenido un papel definitivo en la alteración del manejo clínico y no capturan las dimensiones biológicas de los resultados de los pacientes.⁹. FLIPPI- FLIPPI2: tiende a sobrestimar el número de pacientes con mala evolución y falla en predecir el curso clínico de pacientes individuales. PRIMA-PI: el 47 % de

los progresores tempranos se incluyeron en el grupo de bajo riesgo. PRIMA-PI: el 47 % de los progresos tempranos se incluyeron en el grupo de bajo riesgo.¹⁰ POD24 –PI: El 21 % de los pacientes con GLSG y el 14 % de los pacientes con BCCA (cohorte de validación) que no experimentaron POD24 aún se asignaron al subgrupo m7-FLIPPI de alto riesgo y el 42 % de los pacientes con progreso temprano se encontraban en el grupo de bajo riesgo.¹¹ FLEX: la especificidad fue más alta para la puntuación FLEX (68 %), seguida de FLIPI/FLIPI2 (59 %) y PRIMA-PI (47 %). La sensibilidad para predecir POD 24 fue menor que Prima-PI (69% vs 60%) Actualmente, basamos el tratamiento de los pacientes en la cantidad de enfermedad que tienen, pero no necesariamente en el riesgo que corren.⁶

Mediadas de la calidad del microambiente tumoral, de la cantidad y tipo de células CD4, inmunohistoquímica para PDL-2, Panel genéticos por secuenciación y asociación pronóstica con diversas quimioinmunoterapia (RCHOP vs Rbenda) podrían mejorar la data pronóstica en LF.

Actualmente se desconoce la utilidad de monitorear el ctDNA y las células tumorales circulantes (CTC) como una herramienta para medir ERM y su capacidad pronóstica o predictiva. Los resultados preliminares de estudios recientemente publicados, sugieren que la combinación de imágenes (PET/CT) con la prueba LiqBio-MRD durante los primeros seis meses después de tratamiento (QI CART) es un enfoque sólido para identificar pacientes con un alto riesgo de recaída independientemente de la línea de tratamiento previa. Esta combinación presentó una sensibilidad y especificidad sin precedentes, y debería ser considerada en futuros ensayos clínicos adaptados a la respuesta. ¹²

Necesitamos mejorar nuestra capacidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de progreso, biomarcadores pronósticos (no parámetros clínicos) Es prioritario evaluar el pronóstico y seleccionar el tratamiento en el momento de la recaída de acuerdo con los nuevos y posibles puntajes dinámicos. Nuevas técnicas: ctDNA, micromatrices de genes, nuevas herramientas moleculares, con suerte, nos permitirán identificar biomarcadores predictivos hacia un enfoque personalizado

Rol del PET

La tomografía por emisión de positrones (PET) resulta en una conversión de hasta 62% casos localizados (I/II) en estadios avanzados II/IV). El riesgo de transformación histológica en pacientes cuya enfermedad progresó en el plazo de un año desde el inicio del tratamiento fue mayor en los pacientes con estadio inicial por CT que en los pacientes con estadio inicial por PET/CT (16,7 % frente a 6,3 %, respectivamente), lo que se asoció con un riesgo 9,7 veces mayor de muerte.¹³

El PET/CT resulta mejor herramienta para detección de Enfermedad extraganglionar (no MO/No Bazo), lo que en si misma puede tener valor pronóstico. Sobre todo cuando dicha localización extranodal es mayor 2 e involucra tejidos blancos o piel. ¹⁴

Un PET/CT con SUV >16-18 , aunque no confirmatorio en gallium, es altamente sugestivo de transformación oculta .¹⁵

PET/TC basal en FL reduce posibilidades de POD 24. ¹³

Mantenimiento

La quimioinmunoterapia en sí, mejora la SLP, en el 80% de nuestros pacientes, a pesar de la ausencia de rituximab como estrategia de mantenimiento. Frente a la ausencia de estrategia curativas, en LF el objetivo terapéutico sigue siendo obtener la mejor respuesta de remisión inicial y el incremento de la SLP en el tiempo, la aplicación secuencial de tratamientos eficaces sin resistencia cruzada también puede resultar en una prolongación de la mediana de supervivencia.

Los pacientes de novo en RC después de la quimioinmunoterapia probablemente no requieran tratamiento de mantenimiento. Tal enfoque de precisión reducirá sustancialmente los costos de la terapia, minimizará la morbilidad y realmente proporcionará un beneficio clínico para los pacientes, sobre todo de edades > 65 que tienen mayor incidencia de morbilidad asociada a inmunosupresión y neutropenia secundaria a anti CD 20.

Variables relacionadas con la corta duración inicial de la respuesta

Enfermedad extraganglionar, LDH alta, Beta 2 microglobulina >3 mg/dl

Existe un mejor esquema de primera línea

R-B mejor SLP. SLP a 3 a 90%. Diferente perfil seguridad. SIN SG. Aún 39% de reducción del riesgo de progresión con respecto a R-CHOP, media SLP 61,9m vs 31,2 m). BRIGHT (sin inferioridad) Resp Global R-B 97% vs R-CHOP 90%. R-CHOP SLP 3a: 87%. R-CVP, SLP 3 a 74% (comorbilidades limitantes). R2 (estudio fase III) ORR del 93 %, con un 72 % de pacientes que lograron RC. La SLP a 3 años fue del 88 %. menor oportunidad recaídas tempranas, (no sustituye hasta ahora lo estándar R2).¹⁶

Es todavía W&W una opción terapéutica válida?

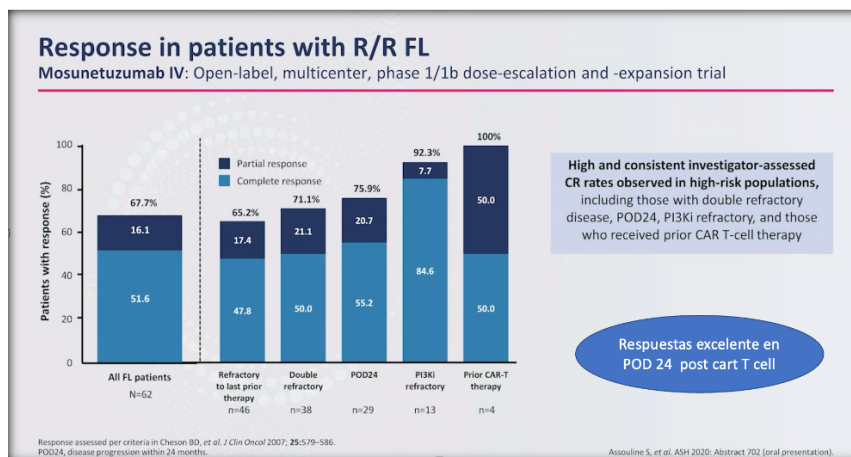
Estudio fase 3 Watch & Wait vs Rituximab en pacientes con bajo volumen tumoral, asintomáticos, 12,3 años de seguimiento. Presentado ASH 2022. W&W (n=187) Vs inducción con rituximab administrado a dosis de 375 mg/m² semanalmente durante 4 semanas (n=84), o la misma inducción con rituximab semanal seguida de mantenimiento con rituximab a 375 mg/m², administrado cada 2 meses por 12 dosis (n=192). 463 pacientes totales. La mediana de TTNT fue de 2,7 años en el brazo de observación y espera, 9,9 años en el brazo de inducción con rituximab y no se alcanzó en el brazo de mantenimiento con rituximab. A los 10 años, la proporción de pacientes que no habían iniciado un nuevo tratamiento fue del 28,8 % en el brazo de observación y espera, del 49,4 % en el brazo de inducción con rituximab y del 64,1 % en el brazo de mantenimiento con rituximab.

Después de una larga mediana de seguimiento de 12,3 años, hemos demostrado que la monoterapia con rituximab es muy eficaz para retrasar la TTNT en pacientes con LTBFL asintomáticos, siendo RM superior a RI. El tratamiento inicial con rituximab no dio lugar a resultados inferiores después del primer tratamiento nuevo en comparación con un período inicial de observación. Por lo tanto, se debe considerar el uso de rituximab temprano como monoterapia en aquellos pacientes que desean postergar la QI.¹⁷

Pacientes recaídos o refractarios. Cómo secuenciamos el tratamiento

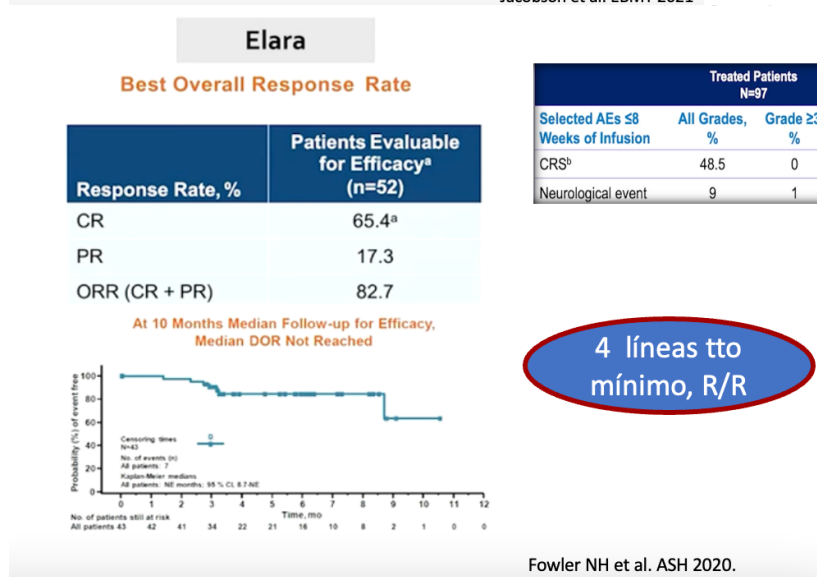
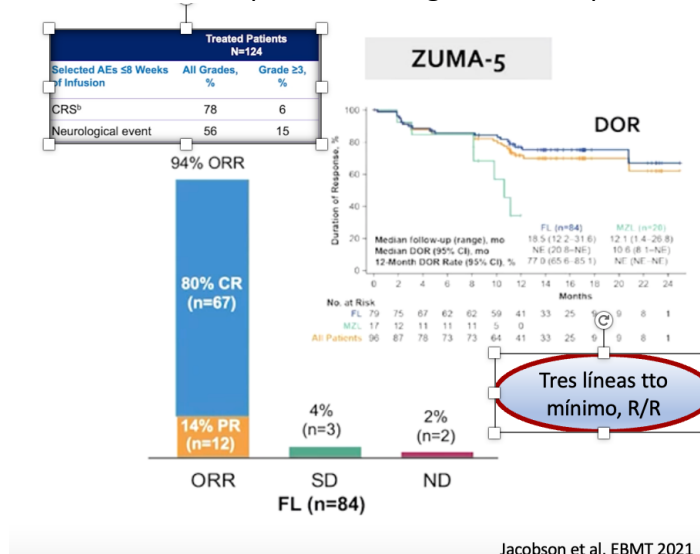
Solor el 20-25% de los pacientes de alto riesgo presentan una circunstancia más difícil de tratamiento y difíciles de advertir de antemano. Los pacientes en recaída debemos saber no son iguales. Pacientes con falla cinética temprana, dos subgrupos definidos de alto riesgo: Progresión temprana, definida como recaída dentro de los 12 o 24 meses de la quimioinmunoterapia inicial y sospecha o comprobación de transformación? ASCT 2.- Enfermedad doble refractaria, definida como recaída dentro de los 6 meses a pesar del tratamiento con agentes alquilantes y anticuerpos monoclonales anti-CD20 sin evidencia transformación y un grupo medio de pacientes, cuya recaída no es temprana ni aún refractaria. No debemos olvidar los resultados de estudio Aument y Magnify, que destacan alta efectividad de la combinación de lenalidomida/rituximab en el rescate de pacientes recaído y refractarios. SG a 2 años de 86 % y 95 % en los brazos de rituximab/placebo y R2. R2 es ahora un estándar de atención para LF recidivante/refractario, sensible a rituxima después de anti-CD20 o quimioinmunoterapia ^{18,19}.

El enfoque novedoso para la inmunoterapia del linfoma ha sido el uso de terapias de activación de células T biespecíficas, que incorporan un componente de unión a CD3 que se une a las células T y un segundo dominio de unión al antígeno tumoral, más comúnmente CD20 en el linfoma de células B. Los ensayos clínicos de fase temprana han demostrado resultados muy alentadores, con altas tasas de respuesta del 68-90 % en pacientes con LF recaído/refractarios, incluidas respuestas completas en la mayoría de los pacientes. Actualmente sin embargo, el seguimiento es limitado para evaluar la duración de la respuesta, aunque los datos preliminares demostraron respuestas que duraron al menos 18 meses en pacientes que lograron una respuesta completa después de completar la terapia. Las toxicidades preocupantes incluyen el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad, similar a las toxicidades de la terapia con células CAR T, aunque estos eventos solo se observaron durante una o dos infusiones iniciales, y tanto las tasas como la gravedad fueron más bajas que las de las terapias con células CAR T.



Los resultados actuales de células T CAR dirigidas a CD19 son alentadores, aunque se necesitarán datos a más largo plazo para definir el valor final de estos tratamientos. Habría un atractivo obvio si esta terapia de administración única, produjera remisiones prolongadas sin enfermedad en una proporción significativa de pacientes. Además, la

mitigación del síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad, ya sea a través de medidas de apoyo o productos de células T con CAR menos tóxicos (nuevas generaciones), ampliaría la aplicabilidad de estas terapias, particularmente si se pueden administrar en el ámbito ambulatorio. Suponiendo que la eficacia a largo plazo es establecida, y con mejoras en la prevención y manejo de toxicidades, las células CAR T representarán una opción atractiva mas temprana en el algoritmo terapéutico de LF.²⁰



Necesidades No resultas para el escenario latinoamericano: Comprender que pertenecemos a una región única con una mezcla de población única y un enorme potencial. Los programas de tutoría desarrollados con la asociación con otros países o regiones de mayor crecimiento científico que el propio, son una excelente manera de experimentar el crecimiento científico. El fortalecimiento y financiamiento de los centros y redes de investigación oncológica latinoamericanas brindará también buenas oportunidades para el desarrollo de investigaciones oncológicas en nuestros países adaptadas a las especificidades de nuestras poblaciones. Con el objetivo de mejorar y estandarizar el diagnóstico,

tratamiento y seguimiento de los linfomas, en 2016, por iniciativa del Dr. Brady Beltrand, surgió la idea del grupo colaborativo GELL. Una idea más efectiva de concentrar esfuerzos en torno a una sola enfermedad: GELLEL GRUPO ESTUDIOS DE LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS, Latin American Lymphoproliferative Group. Centro de Coordinación, Lima, Perú. Objetivo principal: Presentar datos reales de América Latina, como grupo, pero no como países individuales.

Conclusiones

América Latina es una región única con estructuras, culturas, gobernabilidad, sistemas de salud y recursos muy diferentes, contextos que representan un desafío en sí mismo en el diagnóstico, tratamiento y planes de seguimiento de los linfomas. Nosotros como grupo debemos pensar estrategias que deben incluir la colaboración multisectorial y alianzas intranacionales e internacionales específicas. Aunque no existe un enfoque único para todos, nosotros, como región, hemos llegado a aprender lecciones unos de otros y las vías utilizadas para superar las barreras. Tratar de establecer guías locales será la primera oportunidad importante para optimizar las habilidades y los recursos de las regiones, y la creación de asociaciones entre regiones puede proporcionar formas de llegar a nuestra población al menos con un mejor enfoque de atención centrado en el paciente.

En América debe favorecer nuevas redes de intercambio, convenios con centros de referencia de tecnología de punta, para permitir que pacientes de países con menor crecimiento tecnológico accedan a estas nuevas tecnologías. Centros de referencia latinoamericanos o internacionales. (Bite cell, CART T cell, nuevas tecnologías)

El grupo GELL es activo en la publicación de estudios grupales retrospectivos y centra su energía futura en la necesidad de iniciar estudios prospectivos multinacionales.

El microambiente tumoral da forma a las características distintivas de FL.

Hay una huella genética muy singular para cada paciente, pero cambia a medida que la enfermedad progresa o se ve afectada por la terapia. La adquisición de un fenotipo transformado a través de una evolución divergente podría no ser predecible en el momento del diagnóstico actual.

Ninguno de los índices disponibles hasta ahora ha tenido un papel definitivo en la alteración del manejo clínico y no capturan las dimensiones biológicas de los resultados de los pacientes.

Actualmente, basamos el tratamiento de los pacientes en la cantidad de enfermedad que tienen, pero no necesariamente en el riesgo que corren.

Necesitamos mejorar nuestra capacidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de progreso, biomarcadores pronósticos (no parámetros clínicos). Es prioritario evaluar el pronóstico y seleccionar el tratamiento en el momento de la recaída de acuerdo con los nuevos y posibles puntajes dinámicos. Nuevas técnicas: ctDNA, micromatrices de genes, nuevas herramientas moleculares, con suerte, nos permitirán identificar biomarcadores predictivos hacia un enfoque personalizado. Todavía no estamos ahí, pero el futuro es ¡Brillante!

Los agentes orales dirigidos a moléculas pequeñas son activos en FL, pero por lo general no logran inducir respuestas profundas como monoterapia y, a menudo, requieren no solo combinaciones sino duraciones prolongadas cuando se administran en combinación, lo que

encarece el tratamiento. **Perspectiva terapéutica futura en LF, predice resultará altamente costosa.**

Las nuevas estrategias terapéuticas en el linfoma folicular R/R, con frecuencia se evalúan sin datos comparativos, Ejemplos recientes de tales ensayos ZUMA-5 y ELARA.) Los hallazgos de estos y otros estudios de un solo brazo requieren una contextualización con los datos de los pacientes y comparación objetiva de los grupos, pues solo así podremos definir cual terapia y para quien en qué momento evolutivo de la enfermedad. **Necesidad análisis de riesgo comparativos en los estudios**

En la evaluación de datos estratificados de tratamientos 2I y 3I, los resultados que sugieren transformación histológica, mostraron un claro beneficio en la SG con ASCT, mientras que en aquellos sin transformación, el ASCT no se asoció con una mejor supervivencia. PET pre trasplante herramienta pronóstica de SLP y SG. Probablemente "early POD" y trasplante un dogma en cambio EL LF es un espectro y NO una entidad única, la transcriptómica y genómica ya definen subgrupos biológicamente diferentes , ello contribuirá la medicina de precisión que hemos logrado en otras histologías indolentes, pero todavía NO en LF.

Las asociaciones con ventoclax y Anti PDI1, o inhibidores de BK hasta ahora pobres respuestas

Biespecificos y CAR-T alejan la posibilidad autologo?

Necesitamos data latinoamericana masiva para lograr el interés de los lab. para trials en nuestros paises, única forma parcial de acercar estas nuevas tecnologías a nuestros pacientes

Bibliografia

1. Cancer Epidemiology Volume 44, Supplement 1, September 2016, Pages S168-S17
2. Goss, et al. Lancet Oncol.2013;14:391
3. Juan-Camilo Chacón-Duque et al.Nature Communications
4. Norris et al. BMC Genomics 2018, 19(Suppl 8):861
5. Campo E., Lugano Meeting ICML 2021.
6. Casulo C. et al. vol 95, issue12, December 2020
7. Torres MA et al. Volume 136, Supplement 1, 5 November 2020, Pages 12-13
8. Am J.Haematology Volume91, Issue11 November 2016 Pages 1096-1101
9. Qin Liu, Kridel R. Annals of lymphoma. Jun 2021 <http://dx.doi.org/10.21037/aol-20-4615>
10. Pastore Lancet oncology 2016.
11. Blood 2016 Aug 25; 128(8): 1112–1120.
12. Gaballa S et al. Abstract 2397. ASH 2022
13. *lymphocare Clin Oncol.* 2015; 33: 2516-2522
14. Frederique St-Pierre, Oral Abstract 2885.Dec ASH 2022
15. Annas Younes Eur J Cancer. 2020 February ; 126: 78–90
16. Takiar , Yasmin Karimi , Tycel J. Phillips ASH Education Program Dec 2022
17. *Ardeshta*, ASH 2022. December 10-13, 2022. Abstract 607.
18. Leonard JP et al. J clin Oncol. 2019; 37: 1188-1199 Last Update EHA 2021
19. Lansigan, Rummel, M. J., (2022). HemaSphere, 6(Suppl), 1043-1044. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000847492.88194.df>

20. Qualls D, Salles G. Haematologica. 2022;107(1):19-34.

Dra. María Alejandra Torres Viera

Comisión Nacional de Linfomas VENEZUELA

Latin American Study Group of Lymphoproliferative Disorders, Vice President (GELL)

@dramatorresviera

@hematologia360

<https://www.youtube.com/c/dramariaalejandratorresviera>