

# Linfoma folicular Avanzado con baja carga tumoral: ¿TRATAMIENTO?

SI

EL PRESENTE DEBATE ES UN DEBATE ACADEMICO Y NO REPRESENTA  
NECESARIAMENTE LA OPINION DEL DISERTANTE, NI UNA  
RECOMENDACION TERAPEUTICA

Carolina Mahuad MD, PhD

Servicio de Hematología

Hospital Alemán

cmahuad@hospitalaleman.com



HOSPITAL ACREDITADO  
JOINT COMMISSION  
INTERNATIONAL



# Declaración de conflictos de interés

CATEGORÍA	
Empleado	No
Consultor	No
Propiedad accionaria	No
Fondos de investigación	No
Honorarios por conferencia	Roche, Raffo, Janssen, Takeda, AZ
Formar parte del grupo de oradores	Takeda, Roche, AZ, Sandoz, Janssen
Formar parte del comité asesor	Takeda, Roche, Raffo, AZ, Abbvie
Fondos para un miembro de mi equipo de trabajo	No
Becas para asistencia a congresos/ actividades científicas formativas	Novartis, Roche, Takeda, Pfizer, Janssen, Abbvie, AZ, Sandoz
Otros	No

# Caso clínico

- Mujer de 32 años con LF Grado 2, Ki67 20%
- PET CT → E III **SIN criterios GELF**
  - Adenopatías múltiples menores de 3 cm (¿número de áreas?), **SUV Max 10**
  - Asintomática
  - Sin citopenias
- LDH normal

- ¿Para qué tratar?
- ¿Por qué tratar?
- ¿A quién tratar?
- ¿Con qué tratar?

## Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI 2)

### FLIPI

#### Risk factors

- Age <60 years vs. ≥60 years
- Hemoglobin ≥12 g/dL vs. <12 g/dL
- Serum LDH ≤ULN vs. >ULN\*
- Ann Arbor stage I-II vs. III-IV
- No. of nodal sites ≤4 vs. >4

Risk group	No. of factors	5-year OS**	10-year OS**	Relative risk
Good	0-1	91%	71%	1
Intermediate	2	78%	51%	2.3
Poor	≥3	53%	36%	4.3

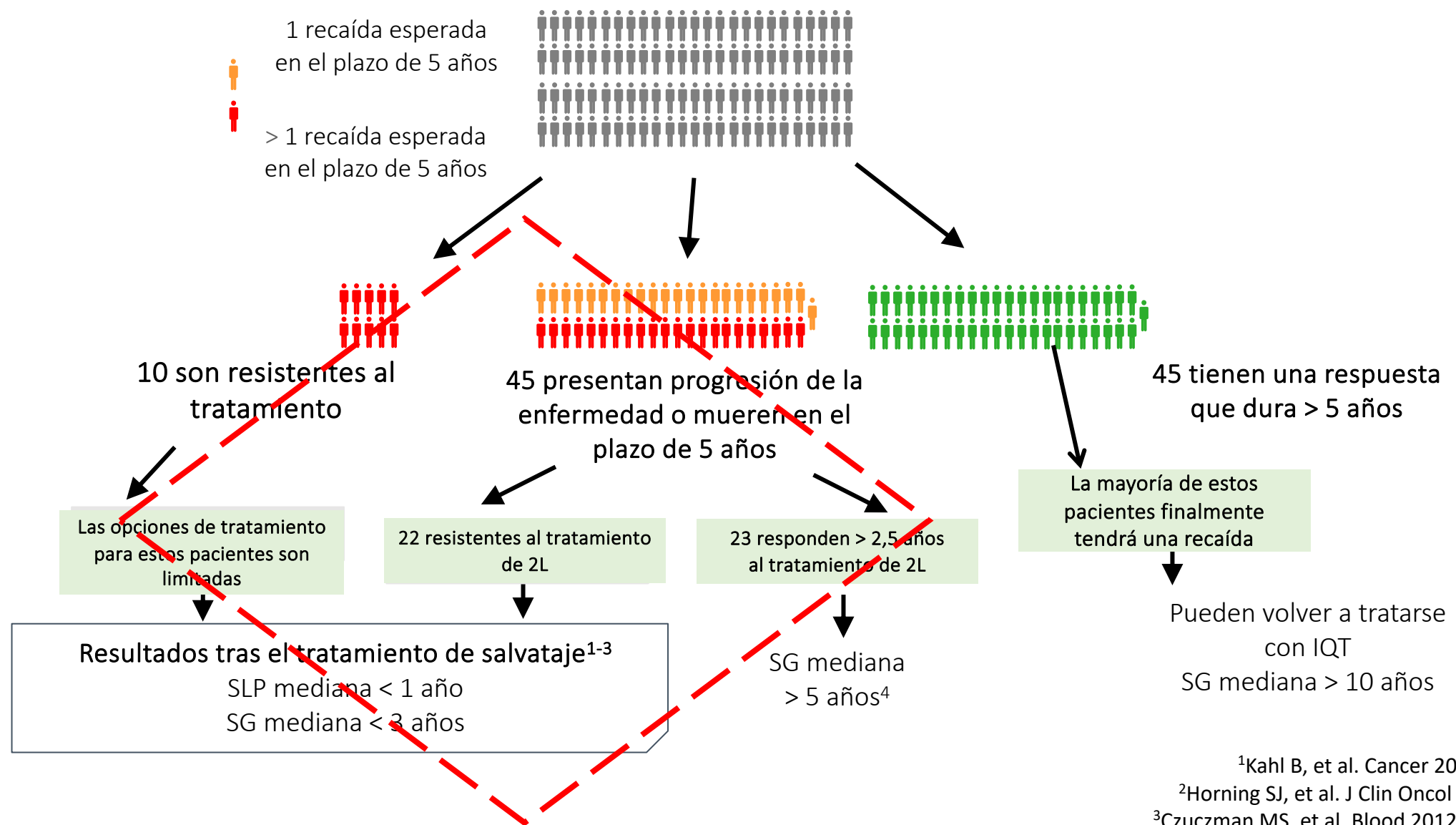
FLIPI 2: Intemedio, FLIPI24: alto riesgo

a pesar de no tener citopenias, LDH normal y asumiendo β2-M normal

Linfoma folicular :  
población  
heterogénea



# Por cada 100 pacientes tratados con R-quimio de 1L



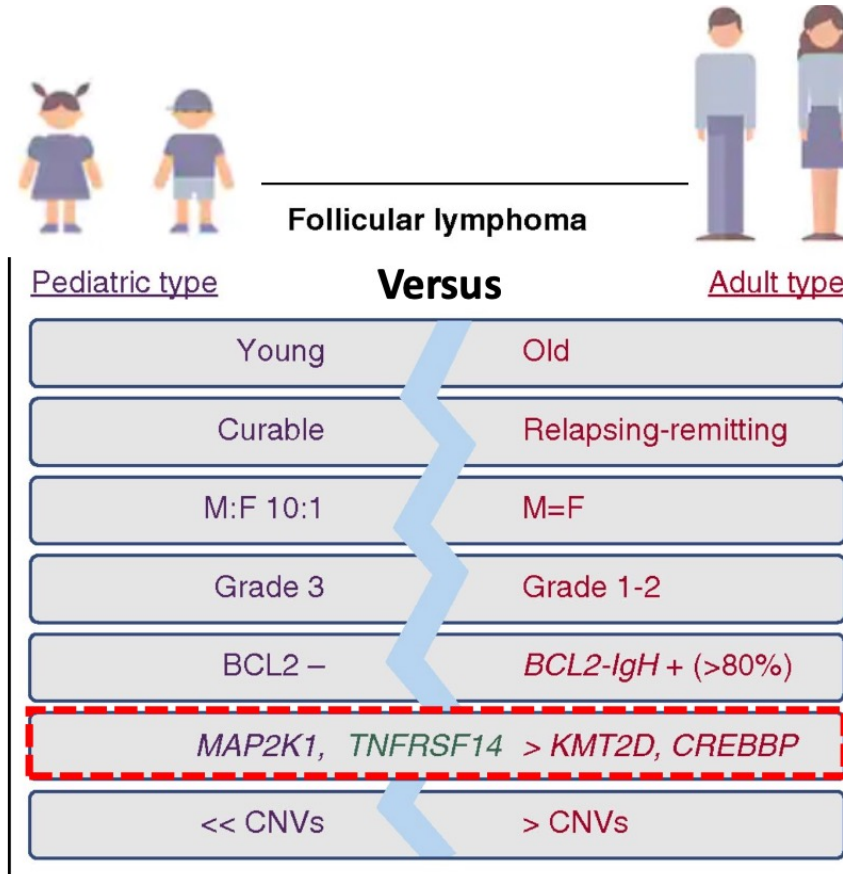
<sup>1</sup>Kahl B, et al. Cancer 2010;116:106–14

<sup>2</sup>Horning SJ, et al. J Clin Oncol 2005;23:712–9

<sup>3</sup>Czuczman MS, et al. Blood 2012;119:3698–704

<sup>4</sup>Estimated from EORTC20981 trial: Van Oers MH, et al. J Clin Oncol 2010;28:2853–8

# Distinguiendo características de las variantes de LF



## In situ follicular neoplasia (ISFN)

- BCL2+ B cells in GC
- Pre-malignant event
- **Genetic events = classical FL**

## t(14;18)-negative FL

- Late GC phenotype/NF-kB
- Majority express BCL2
- **Genetic events = classical FL**

## Duodenal-type FL

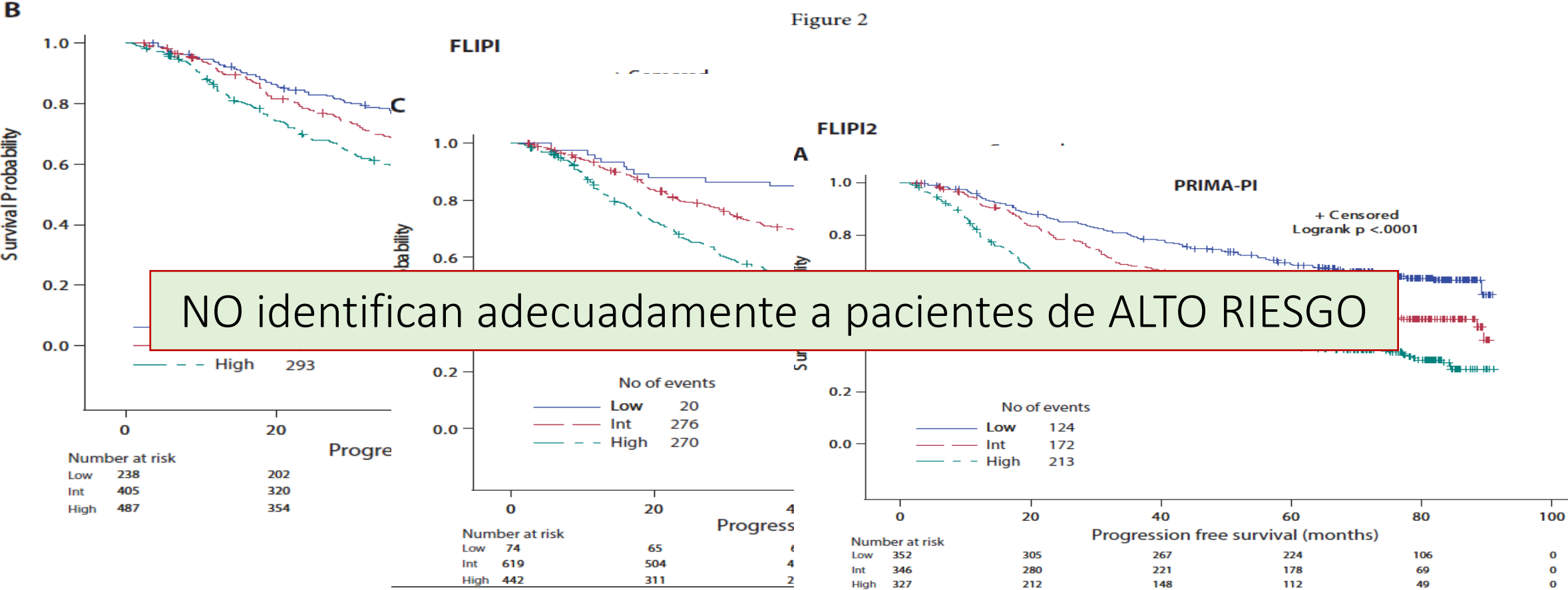
- BCL2/BCL6 rearrangements
- *KMT2D* mutations <25%
- *Chronic inflammation signature*

ISFN: Schmidt et al, *Leukemia* 2014; Mammesier et al, *Haematologica* 2014  
 t(14;18)-neg FL: Leich et al, 2011, 2015; Zamo et al, *Leukemia* 2018  
 PTFL: Louissant et al, *Blood* 2016; Schmidt et al, *Blood* 2016  
 Duodenal FL: Hellmuth et al, *Blood* 2018

¿Podemos detectar inicialmente a los pacientes que fallarán al tratamiento estándar actual?

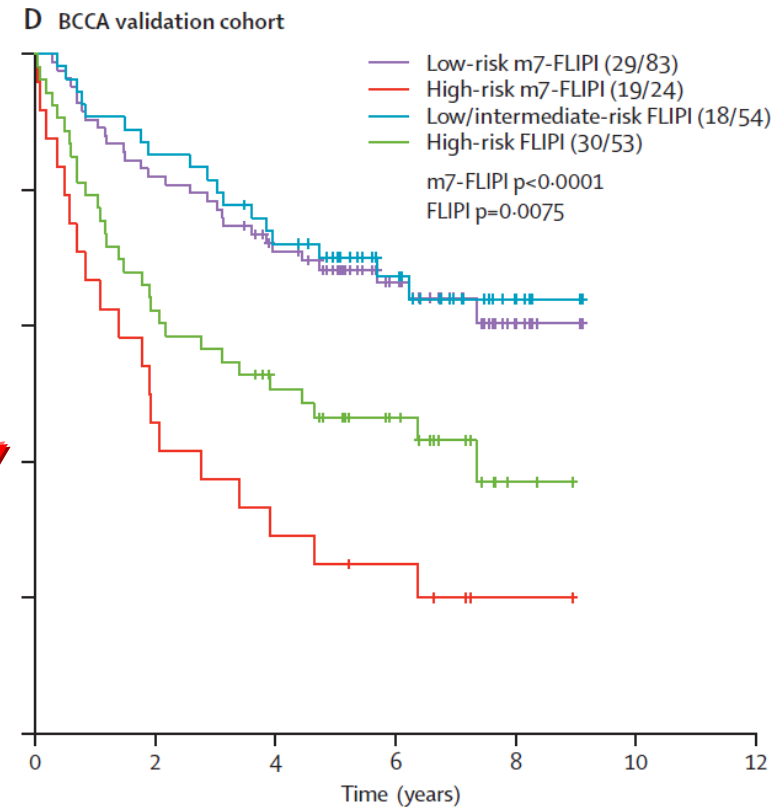
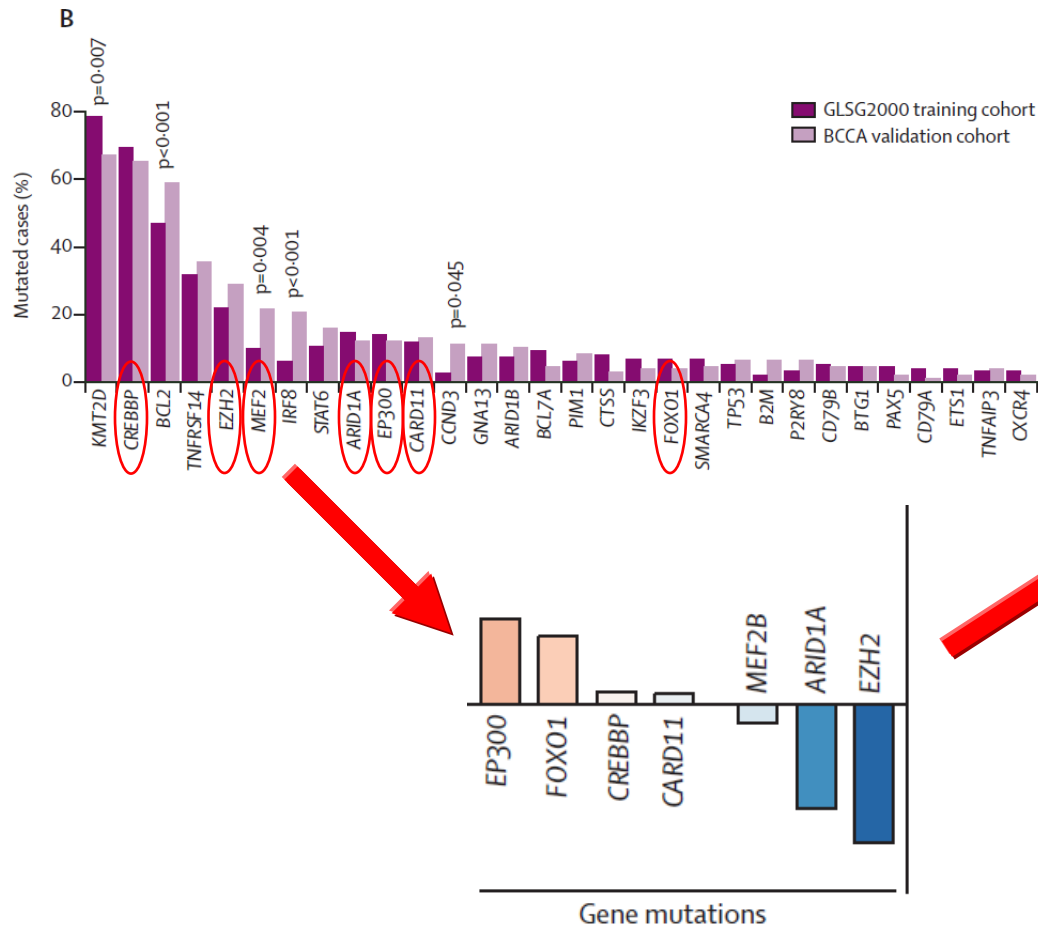


# Scores clínicos

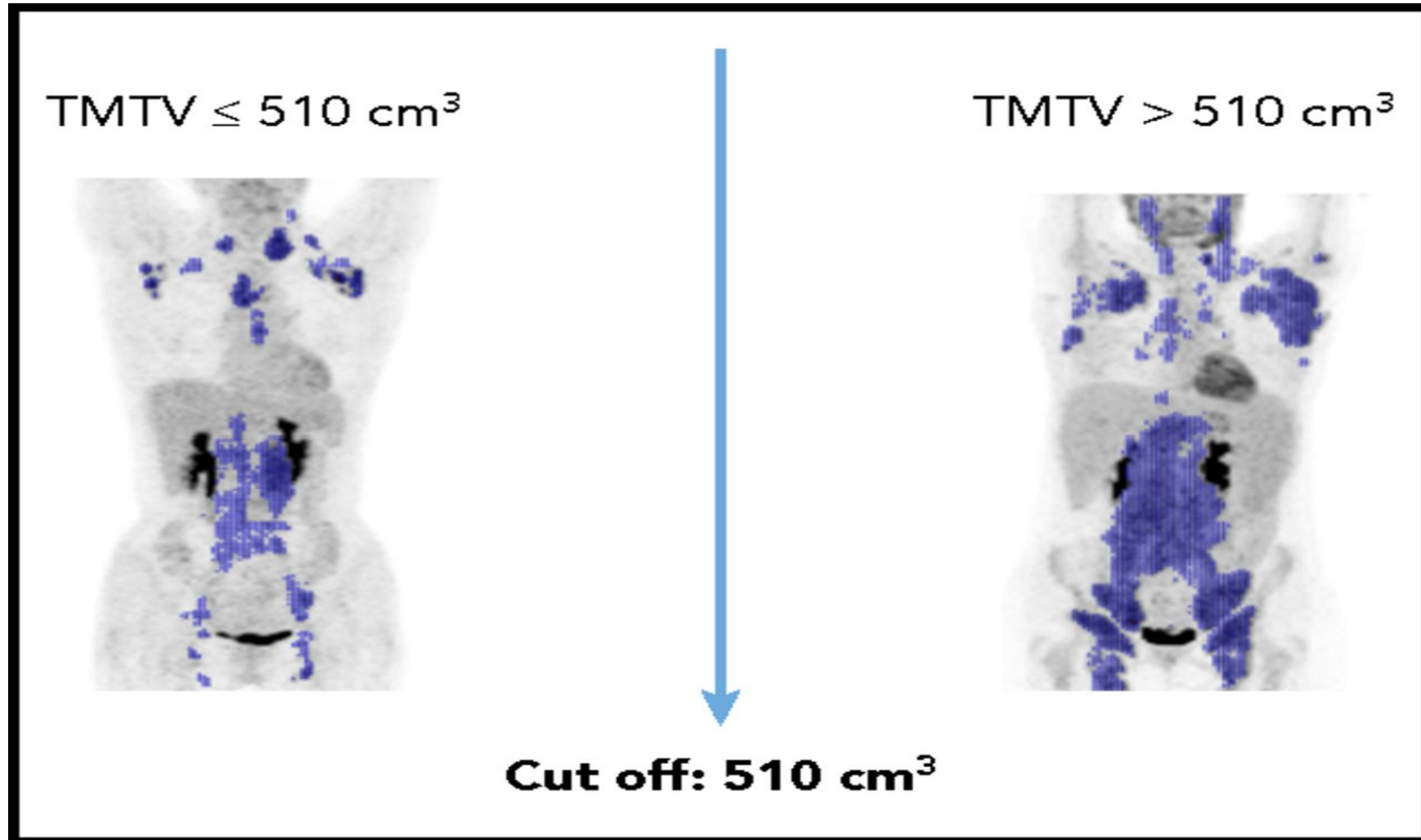


# Tratamiento personalizado del linfoma: British Columbia as Model Province: A Large-Scale Applied Research Project in Genomics and Personalized Health

M7-FLIPI Incorporación de mutaciones específicas → incrementa el poder pronóstico



# TMTV pre tratamiento



# Identificando los pacientes de alto riesgo: Resumen de las herramientas pronósticas en LF

## FLIPI

- Validado, extensamente usado, no permite tomar decisiones terapéuticas
- FLIPI probablemente sobreestima el número de pacientes con desenlace desfavorable<sup>1</sup>

## PRIMA-PI

- PRIMA-PI se correlaciona con EFS24, que es pronóstico de SG<sup>4</sup>
- Sin embargo, el compromiso de BM no es un parámetro de medición conveniente

## FLIPI-2

- FLIPI-2 superior a FLIPI en la predicción de desenlaces en FL<sup>2</sup>
- Muchos centros no miden en forma corriente  $\beta_2M$

## 23-gene score

- Score de 23 genes pronóstico de PFS en función del esquema quimioterápico elegido<sup>5</sup>
- No permite establecer PFS en todos los pacientes con LF<sup>5</sup>

## m7-FLIPI

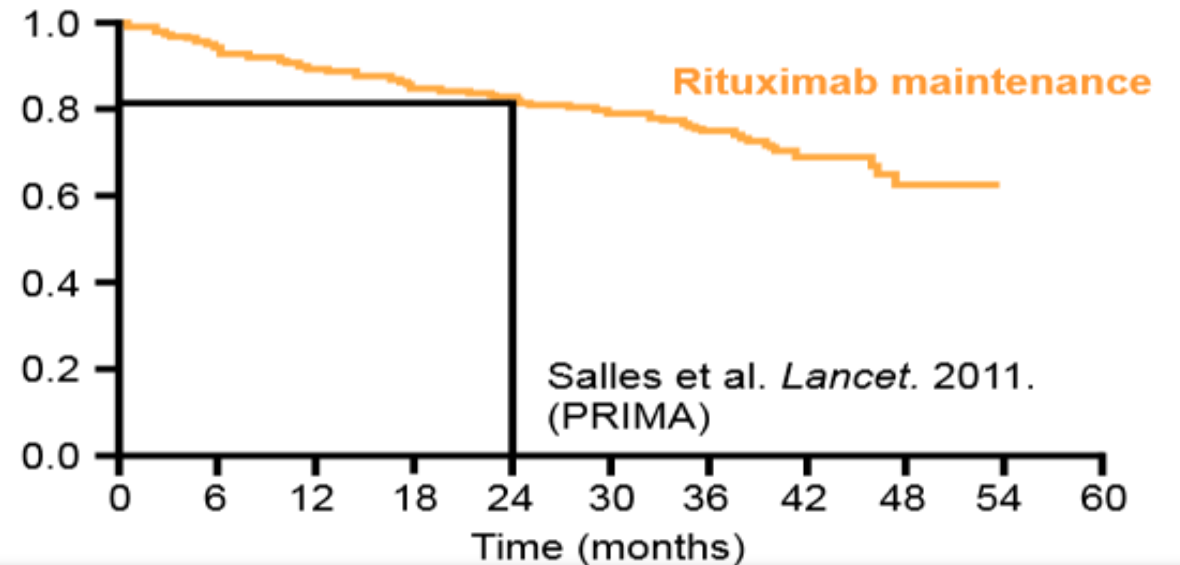
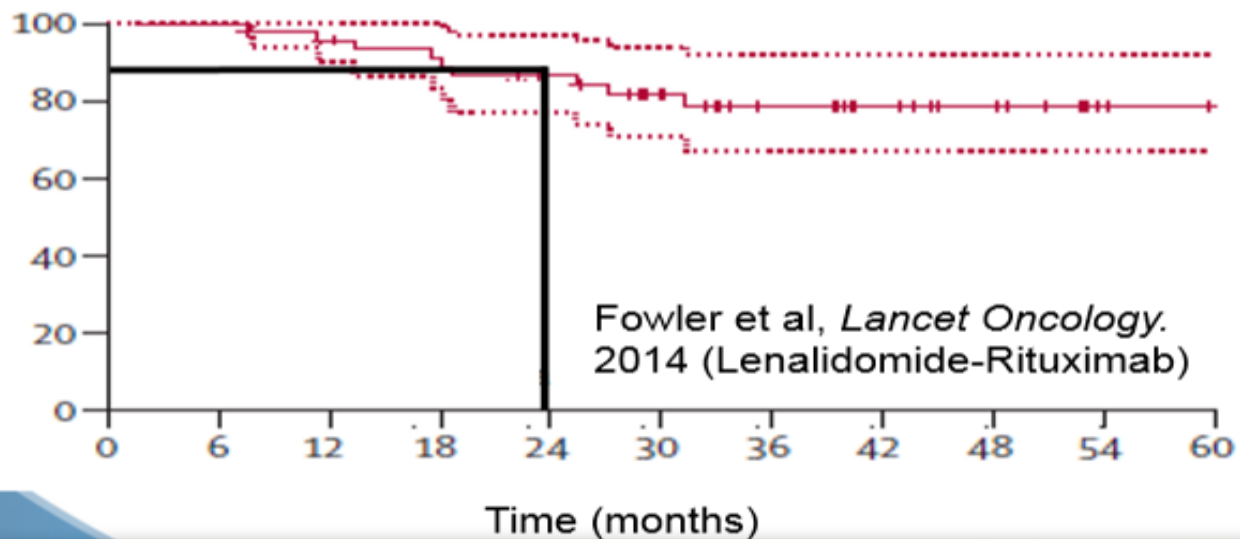
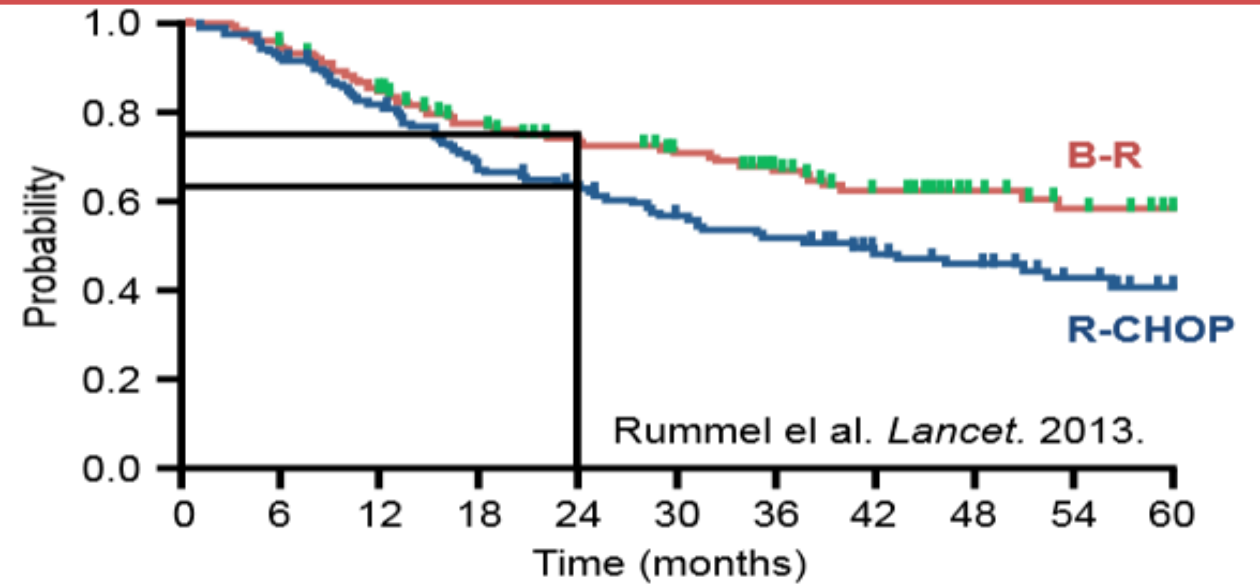
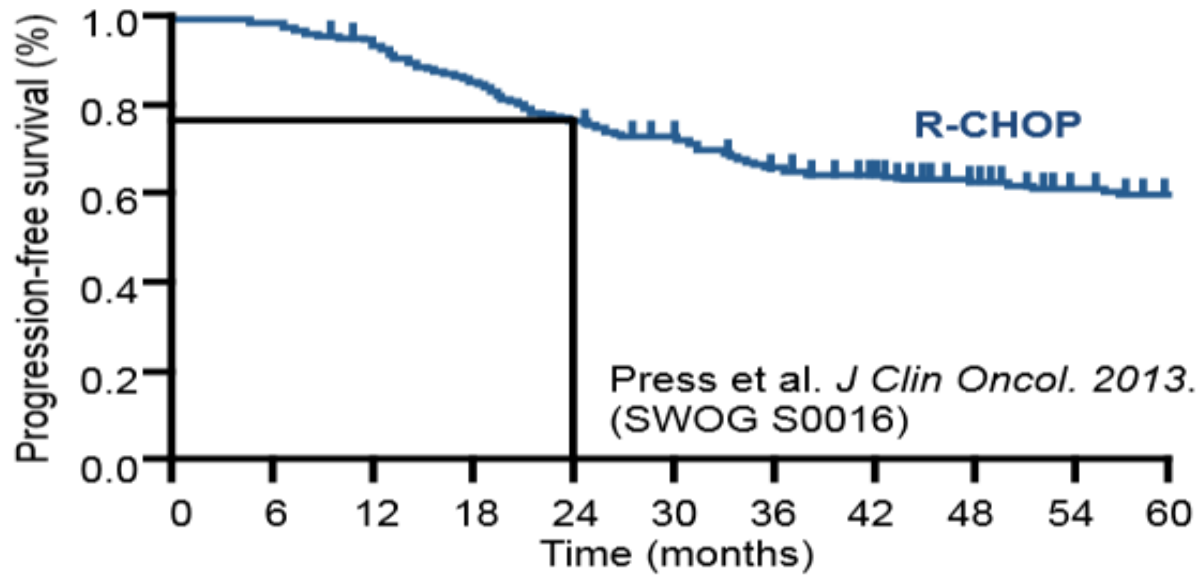
- m7-FLIPI predice POD24 con mayor precisión que FLIPI<sup>3</sup>
- m7-FLIPI puede sobreestimar el número de pacientes con progresión temprana

## FLEX

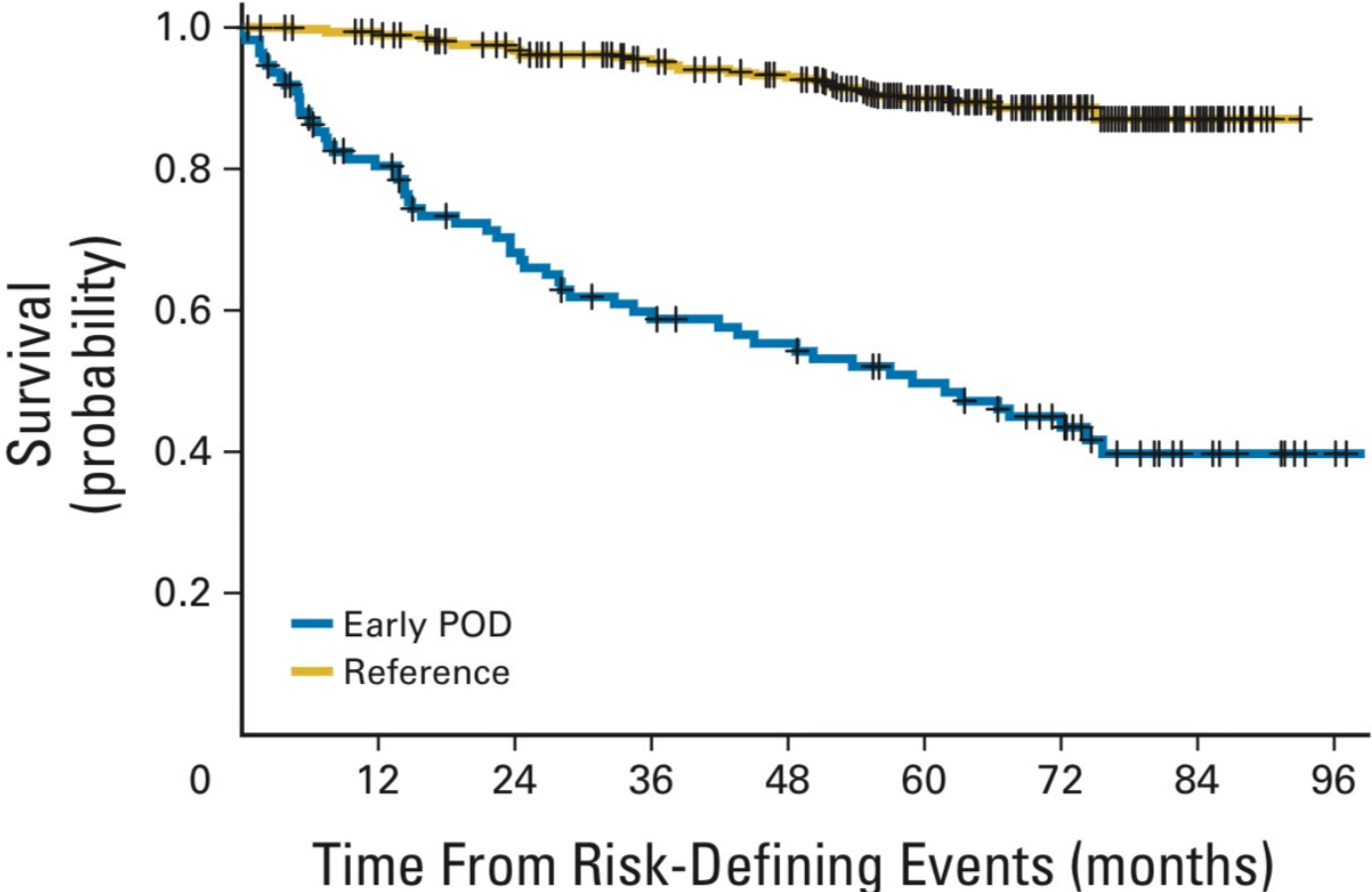
- FLEX discrimina cuáles pacientes tendrán una mala PFS/SG, e identifica pacientes en riesgo de progresión temprana<sup>6</sup>
- FLEX discrimina entre pacientes de alto y bajo riesgo en un estudio de validación<sup>6</sup>

Ninguna de las herramientas actuales permite identificar con precisión a los pacientes de alto riesgo

20% de los pacientes tratados con ICT progresarán antes de los 24 meses  
meses: evento POD24



# POD 24 impactó en la SG



## SG a 2 años

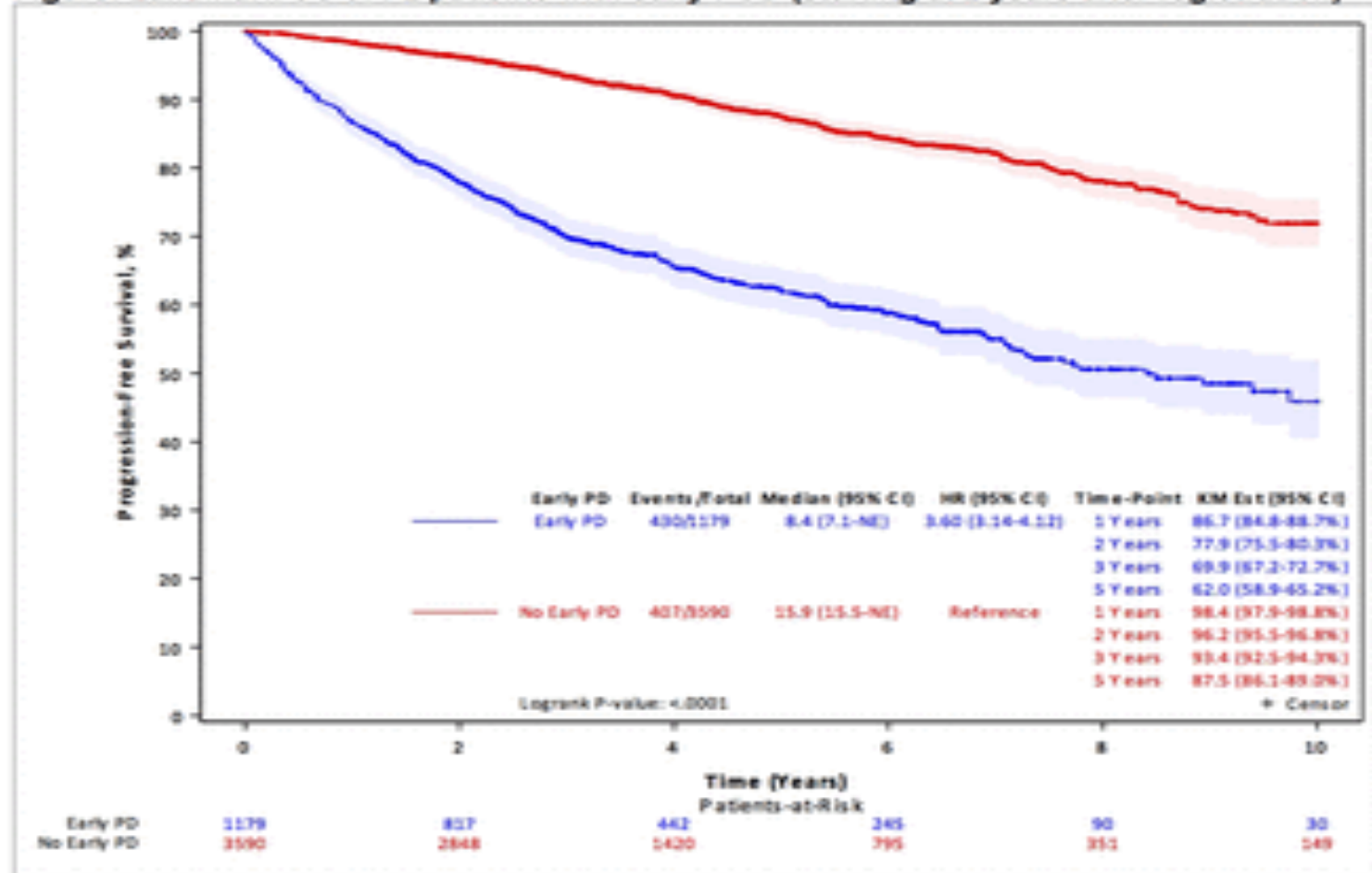
POD24	68% (58.2% a 76.3%)
No POD24	97% (94.6% a 98.1%)

## SG a 5 años

POD24	50% (39.4% a 59.2%)
No POD24	90% (86.2% a 92.4%)

# Estudio FLASH

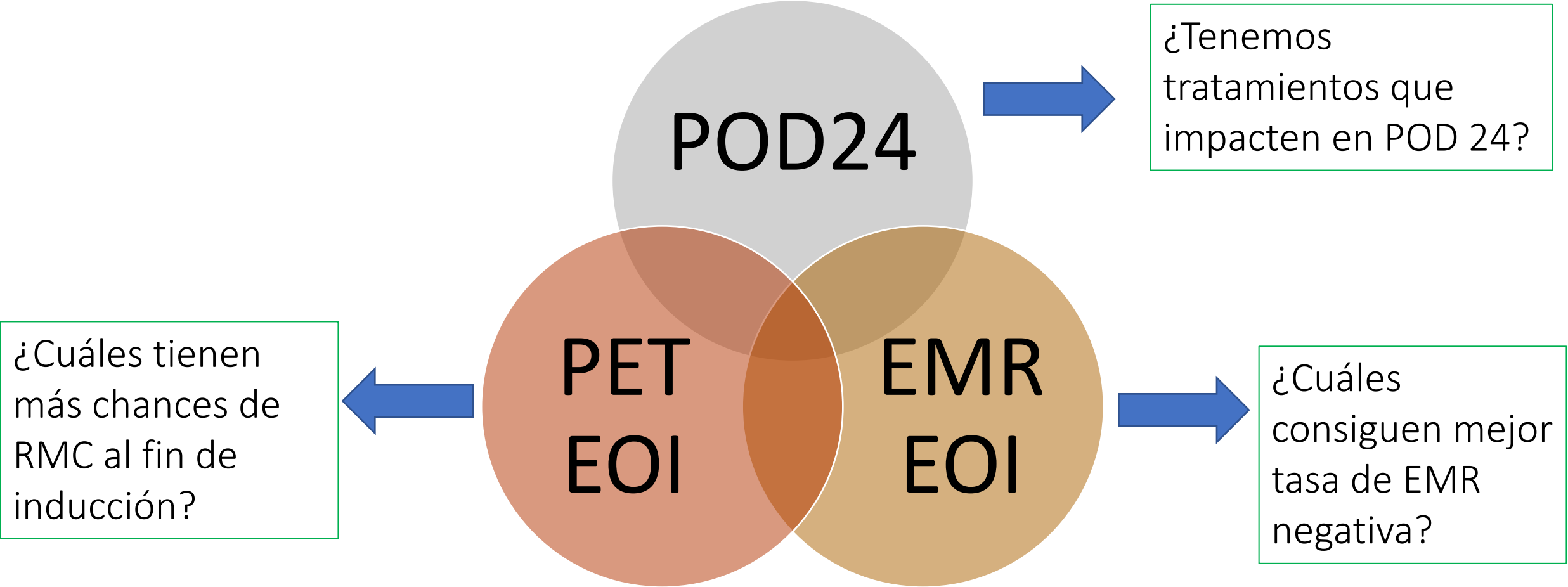
Figure: Landmark OS of FL patients with early POD (starting at 2 years after registration)



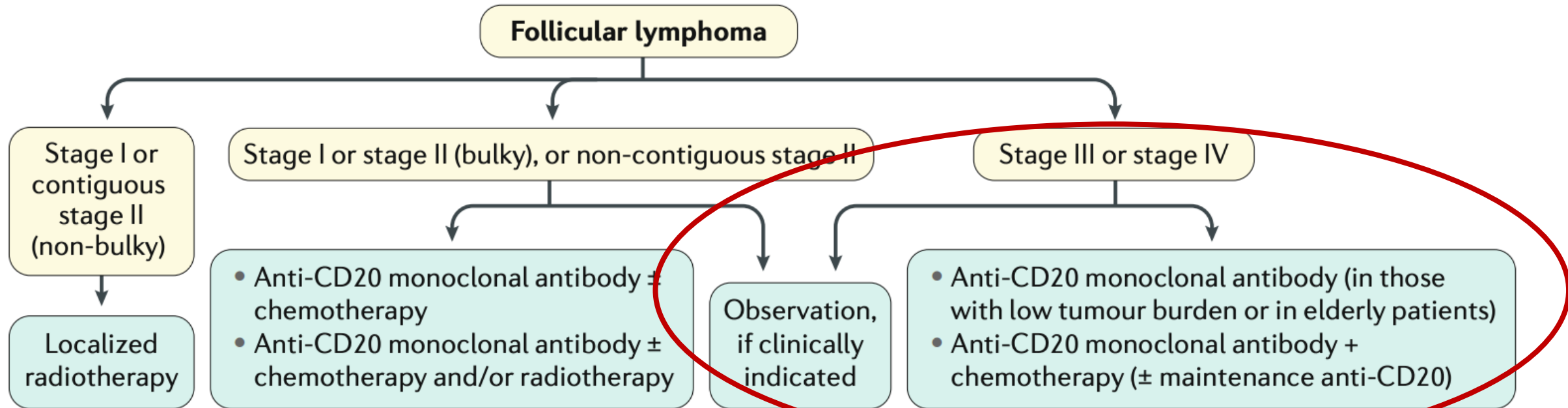
## Factores asociados a POD24

- Sexo masculino
- PS mayor a 2
- FLIPI alto R (3-5)
- $\beta$ 2-M elevada

# Factores de riesgo POST tratamiento



# Recomendaciones terapéuticas actuales



**Standard first-line therapy of follicular lymphoma.** The Lugano Classification<sup>101</sup> includes two stages: limited (previously Ann Arbor stages I and II non-bulky<sup>257</sup>) and advanced (previously Ann Arbor stages III or IV<sup>257</sup>). This classification is now incorporated into the 8th edition of the TNM Classification of Malignant Tumors by the Union for International Cancer Control<sup>258</sup>.

# Recomendaciones terapéuticas actuales



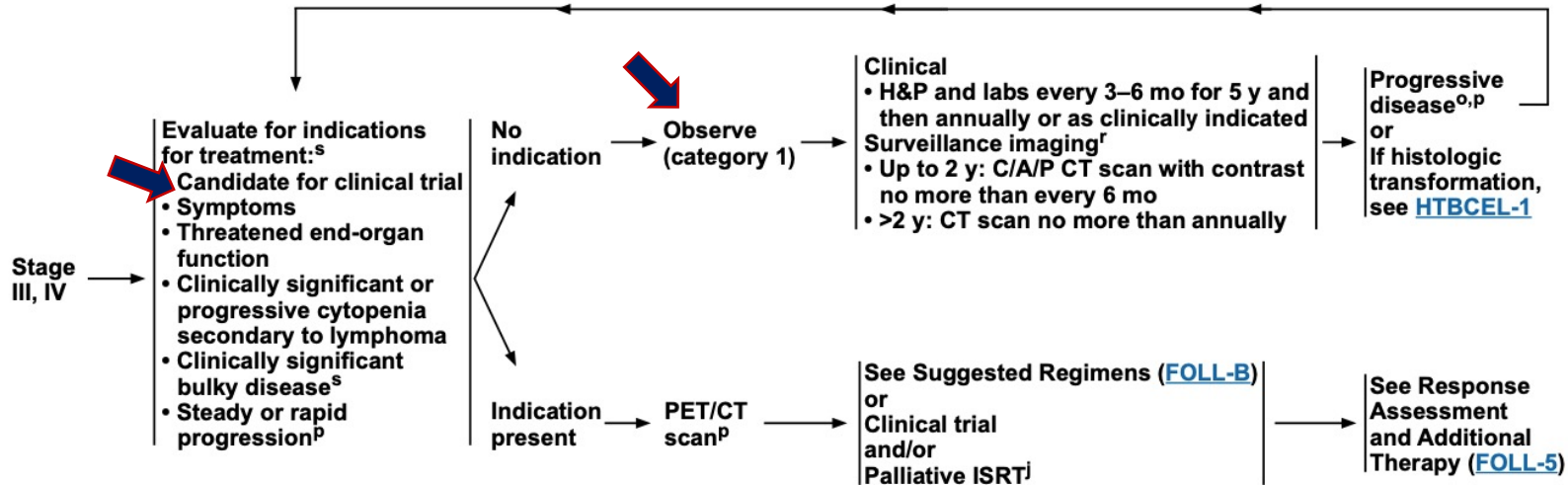
National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2024 Classic Follicular Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

STAGE

MANAGEMENT AND FOLLOW-UP<sup>q</sup>



<sup>j</sup> [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

<sup>o</sup> See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#). PET/CT scan should be interpreted via the PET 5-PS.

<sup>p</sup> Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed biopsy at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See [HTBCEL-1](#).

<sup>q</sup> Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see [Discussion](#) for consensus imaging recommendations.

<sup>r</sup> Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

<sup>s</sup> [GELF criteria \(FOLL-A\)](#).

# Indicación de tratamiento

- Candidato a ensayo clínico
- Síntomas B
- Amenaza en la función de órgano
- Citopenias secundarias a linfoma
- Enfermedad voluminosa
- Progresión continua o rápida (descartar transformación)

## Criterios GELF

- Compromiso de 3 o más sitios nodales, cada uno con diámetro > 3 cm
- Cualquier masa nodal o extranodal con un diámetro > 7 cm
- Síntomas B
- Esplenomegalia
- Compromiso de serosas (pleura o peritoneo)
- Leucocitos menores de 1000/mL plaquetas menores a 100.000/ml
- Compromiso leucémico con linfocitosis monoclonal mayor a 5000/mL

Criterios GELF presentes →  
compromiso de órgano  
blanco con potencial daño y  
enfermedad avanzada que  
puede implicar un deterioro  
del PS del paciente

**LLEGAMOS TARDE**

# Estadios avanzados con baja carga tumoral: ¿Es tiempo de abandonar la observación?

- ¿Para qué tratar?
- ¿Por qué tratar?
- ¿A quién tratar?
- ¿Con qué tratar?

## Desventajas

- ✓ Daños de órganos nobles
- ✓ Aparición de clones resistentes → menor respuesta antitumoral frente a la 1L
- ✓ Riesgo de transformación
- ✓ Peoría de PS del paciente
- ✓ Ansiedad del paciente

# ¿Es tiempo de abandonar la observación?

---

## Advertencias sobre la observación

- ✓ El paciente tiene que estar realmente asintomático
- ✓ El paciente NO debe querer tratamiento (luego de conocer los datos respecto de la observación vigilante)
- ✓ El medico tiene que estar dispuesto a observar al paciente de cerca (el LF es un cancer y ocasionalmente progresa rápidamente)
- ✓ Si bien no se ha probado, el paciente comprende que retrasar el tratamiento **podría impactar** adversamente en su supervivencia

# ¿Es tiempo de abandonar la observación?

---

- No existe en la fecha un biomarcador fidedigno que permita identificar quién se beneficia de W&W vs inicio de tratamiento al diagnóstico → quizás posible en un futuro cercano
- Uso de marcadores biológicos → mejoraron la capacidad de predecir el resultado del tratamiento (FLIPI-2, m7-FLIPI, PRIMA-PI, FLEX) → **identificación de pacientes con peor SLP y SG**
- Es razonable esperar que la utilización de enfoques similares en todos los pacientes en el momento del diagnóstico permita identificar aquellos que probablemente no van a progresar rápidamente y para quienes W&W podría ser una opción
- Sin embargo, hasta ese momento, la falta de síntomas, la ausencia de afectación de la enfermedad en sitios que podrían ser inminentemente peligrosos y el deseo del paciente de evitar la terapia el mayor tiempo posible → forma más práctica de identificar aquellos pacientes para quienes W&W es una opción de razonable

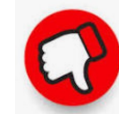
# ¿Para qué tratar?

---

¿Es la SLP un desenlace adecuado en LF?



¿Debe ser mi objetivo alcanzar en linfomas indolentes diferencias en SG?

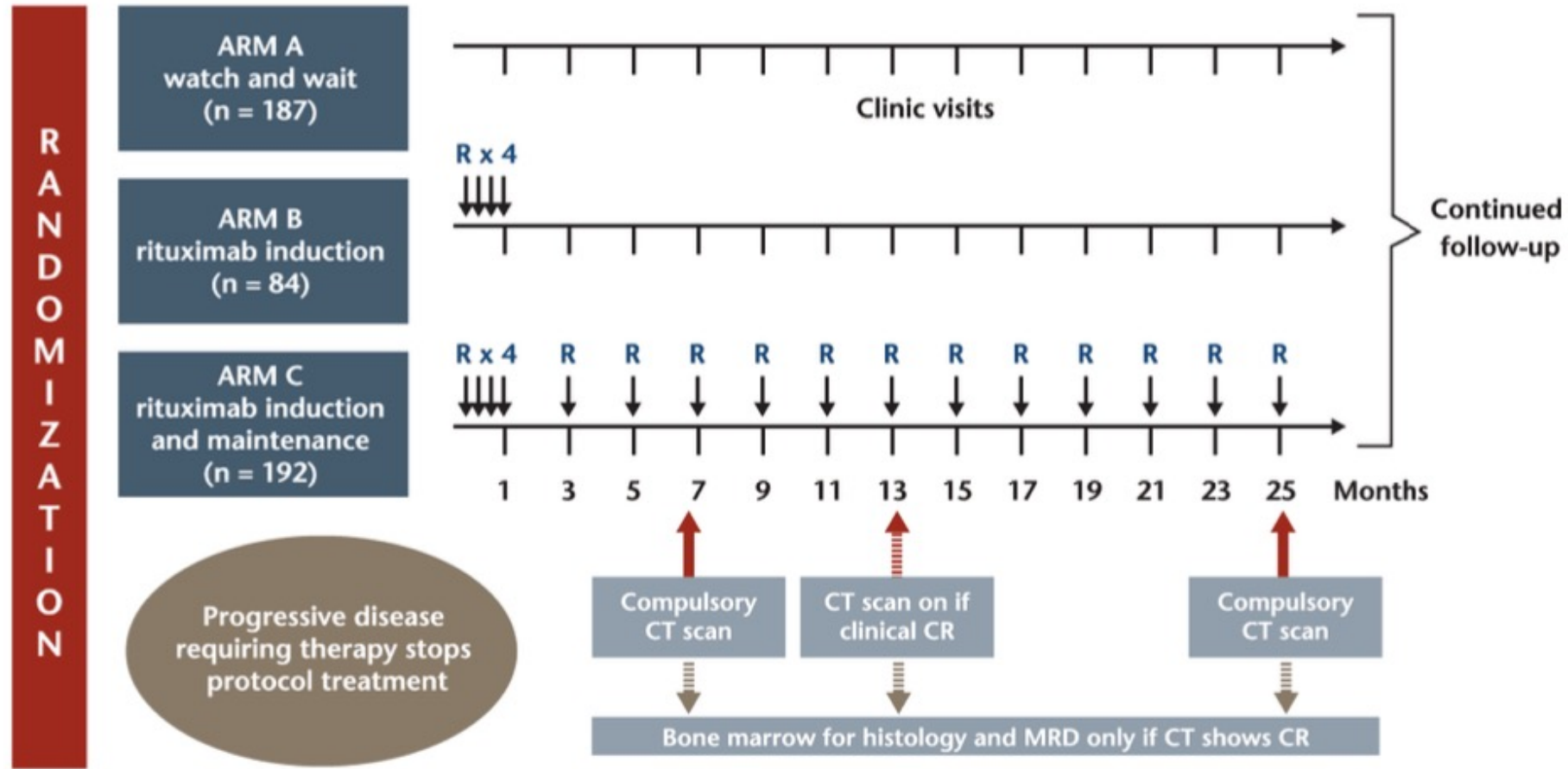


&



¿Para qué tratar?

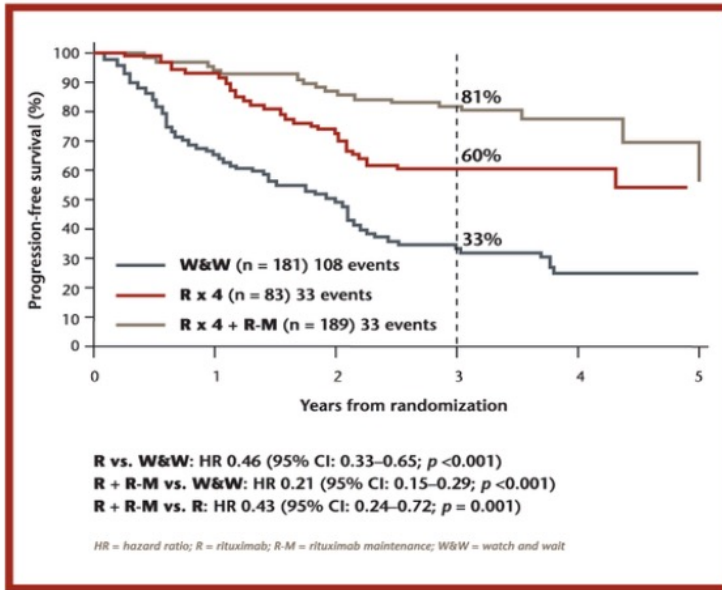
# Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial



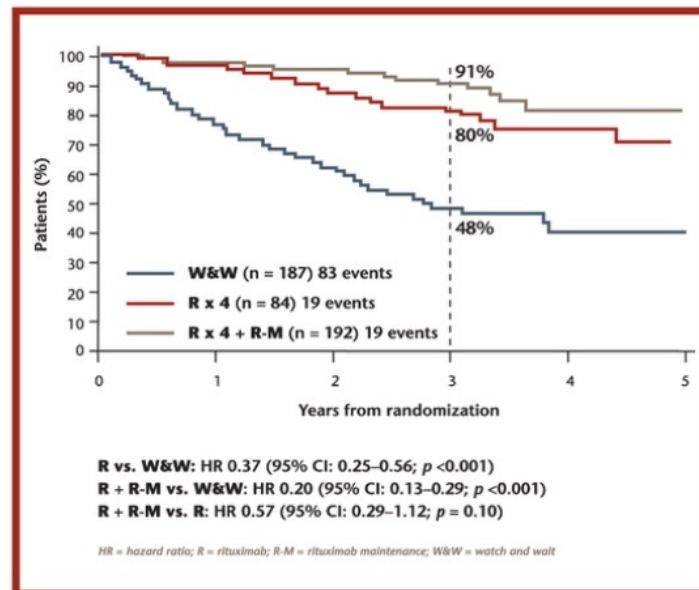
Rama B se cerró a los 3 años del inicio

# ¿Para qué tratar?

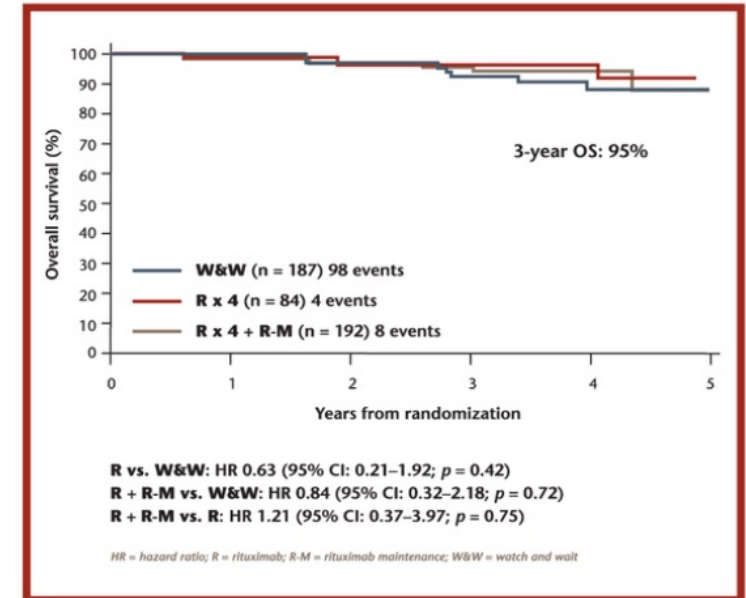
## Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial



**SLP**



**Tiempo a necesidad de nuevo tratamiento**



**SG**

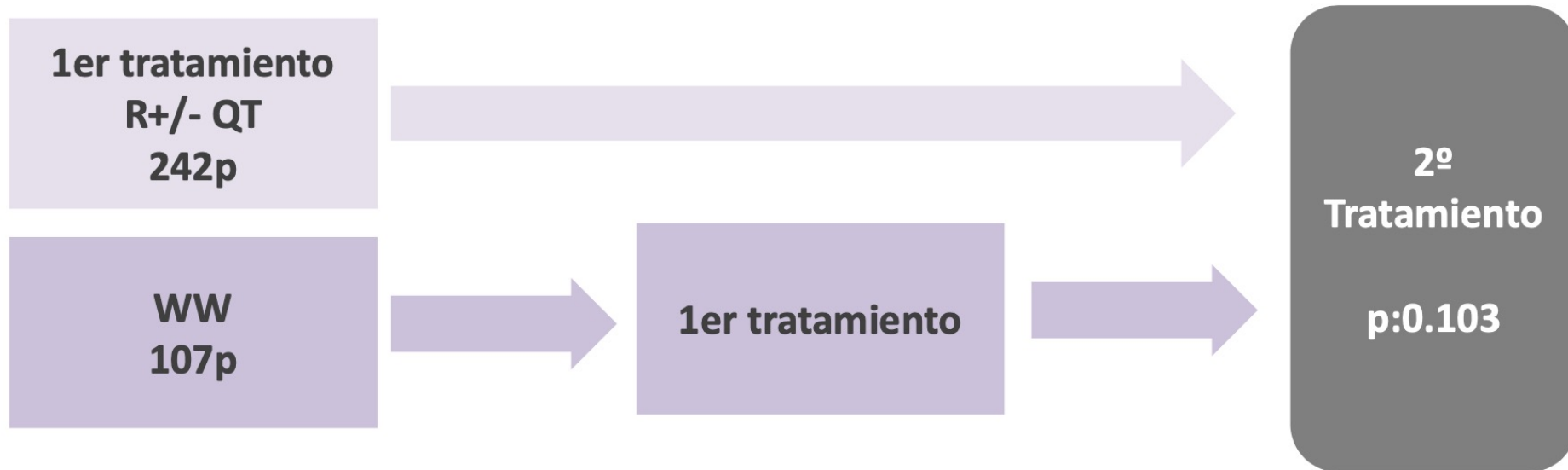
La monoterapia con R → retrasa la progresión y la necesidad de RT y/o QT en pacientes asintomáticos con baja carga tumoral y debería considerarse como estándar en estos pacientes

# ¿Para qué tratar?

## Watchful Waiting in Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma in the Rituximab Era: Results of an F2-Study Database

Los pacientes de las ramas B (R x 4) y C (R x 4 y M) recibieron un primer tratamiento:

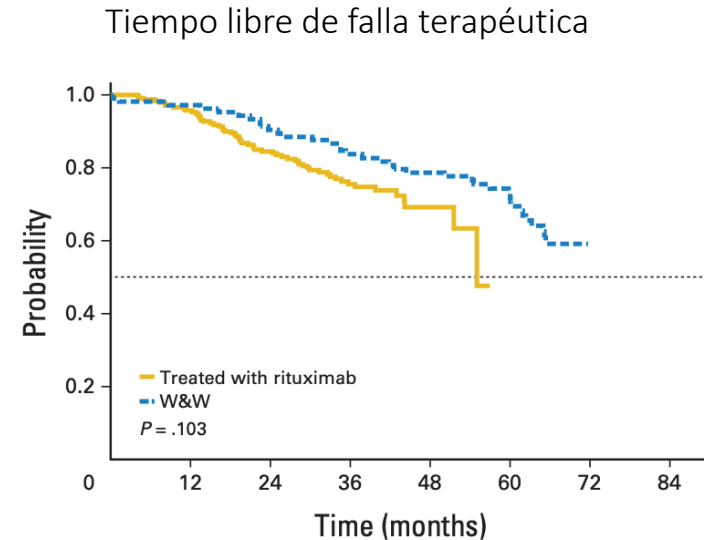
¿Qué pasa si se evalúa el Tiempo hasta la necesidad de 2L?



# ¿Para qué tratar?

## Watchful Waiting in Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma in the Rituximab Era: Results of an F2-Study Database

Tiempo libre de falla terapéutica a 4 años	
R+/- QT	69%
W&W	79%
p	NS



Entre los pacientes para quienes se puede proponer W&W, este estudio sugiere → subgrupo de pacientes que requerirán tratamiento en poco tiempo → **alto riesgo según la FLIPI2**

Excepto para pacientes específicos (p. ej., pacientes de edad avanzada o pacientes con comorbilidades graves) → **iniciar el tratamiento inmediatamente para estos pacientes parecería más razonable que proponer un período de vigilancia que probablemente durará poco tiempo**

# ¿Para qué tratar?

---

**Ardeshta KM, Qian W, Stephens R, et al:** Preliminary results of quality of life (QoL) analyses from the Intergroup Phase III randomised trial of rituximab vs a watch and wait approach in patients with advanced stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma. **Ann Oncol 2011, 22(Suppl 4):Abstract 019.**

- Análisis de la calidad de vida → los pacientes que recibieron tratamiento con R redujeron la ansiedad y mejoraron el bienestar funcional
- Al inicio del estudio, las puntuaciones de calidad de vida de los pacientes eran similares o superiores a las de la población general (evaluadas mediante el cuestionario FACT-G), con la excepción de un bienestar emocional inferior
- Aunque los pacientes tratados con el método de W&W el protocolo también informó mejoras en algunos parámetros de calidad de vida, las mayores mejoras en el bienestar emocional y funcional se observaron en los pacientes que recibieron terapia con R (+/- mantenimiento)

# ¿Para qué tratar?

- No hay diferencia en SG con el tratamiento temprano con ICT o R monoterapia
- La mayoría de los pacientes con FL tienen la enfermedad avanzada al diagnóstico
- Los pacientes con enfermedad avanzada no tienen indicación de tratamiento inmediato si NO cumplen criterios GELF
- El enfoque de W&W está respaldado por ERC de observación vs tratamiento inmediato → pero están realizados con **comparadores obsoletos** → puede determinar la ausencia de diferencia entre **tratamiento inicial vs observación**

Ardesna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:516-522.

Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15:1110-1117.

# ¿A quién tratar?

---

## Predicting time to treatment in follicular lymphoma on watchful waiting using baseline metabolic tumour burden

Los pacientes **con FLIPI $\geq$ 2 y TMTV $\geq$ 14** → solo un 18% de probabilidad de NO HABER INICIADO tratamiento a los 36 meses del diagnóstico, mientras que esta probabilidad era del 75% en pacientes con TMTV $<$ 14

## Baseline [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT may predict the outcome of newly diagnosed follicular lymphoma in patients managed with initial "watch-and-wait" approach

### ¿A quién tratar?

Estudio retrospectivo en 38 pacientes con LF de reciente diagnóstico abordados con W&W → PET/TC inicial

→ SUV, MTV y la glucólisis total de las lesiones (TLG)

Seguimiento al menos durante al menos 24 meses o hasta el inicio de la terapia

Criterio de valoración → momento hasta el inicio del tratamiento del linfoma (TLT)

Mediana de seguimiento 28 meses (rango de 3 a 94 meses)

- ✓ Inició el tratamiento 21/38 (55,3%) → mediana de 15 meses, rango de 3 a 51 meses
- ✓ Pacientes con TLT < 24 meses → **valores de SUV<sub>máx</sub> y TLG significativamente mayores** vs TLT ≥ 24 meses  
(p < 0,05)

## Baseline [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT may predict the outcome of newly diagnosed follicular lymphoma in patients managed with initial "watch-and-wait" approach

### ¿A quién tratar?

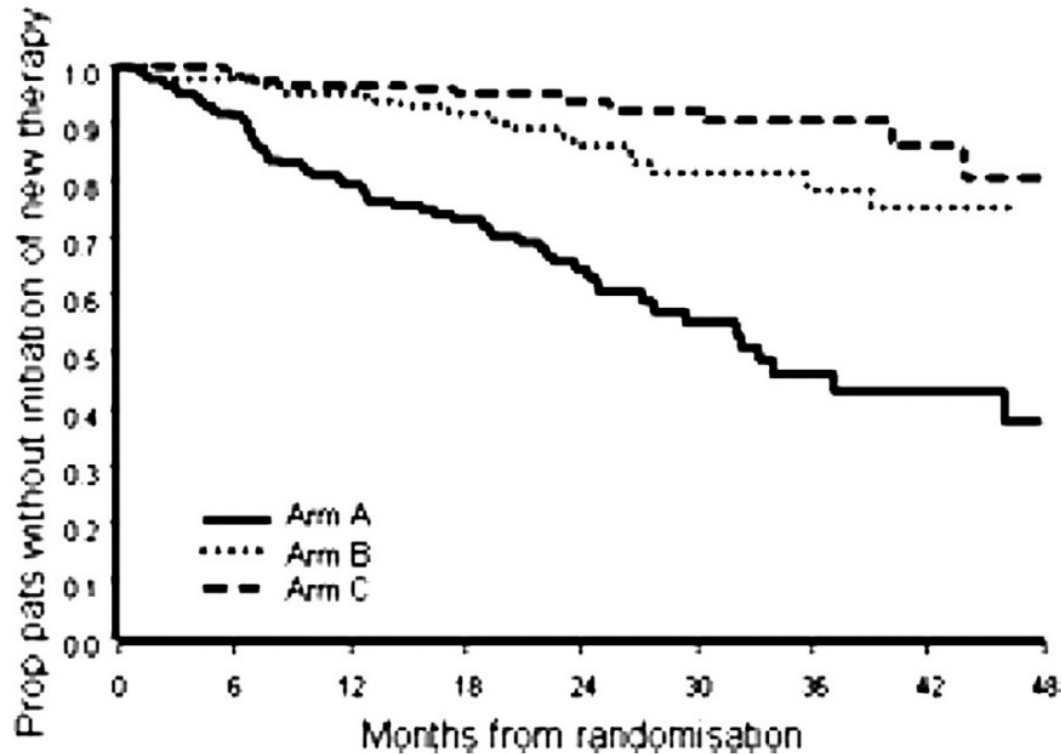
- ✓ Valores de corte de SUV<sub>máx</sub> > 9,5, MTV > 90,62 ml y TLG > 144,96 SUV<sub>bw</sub>\*ml → óptimos para predecir TLT < 24 meses
- ✓ Kaplan-Meier → SUV<sub>máx</sub> > 9,5, MTV > 90,62 ml y TLG > 144,96 SUV<sub>bw</sub>\*ml tuvieron correlaciones estadísticamente significativas con TLT más cortos (p < 0,01)
- ✓ Afectación ≥ 3 áreas ganglionares y tamaño > 3 cm → (p < 0,1)
- ✓ Multivariado → SUV<sub>máx</sub> > 9,5 (HR 3,2 [IC 95% 1,1–9,2], p = 0,033) y TLG > 144,96 SUV<sub>bw</sub>\*ml (HR 9,3 [IC 95% 1,8–47,7], p = 0,008) factores predictivos independientes para TLT más cortos

Los índices metabólicos (SUV<sub>max</sub> y TLG) de la PET/TC con [<sup>18</sup>F]FDG inicial podrían ayudar a seleccionar mejor a los pacientes con LF que tienen más probabilidades de beneficiarse de un tratamiento de W&W

→ así como definir en quién NO esperar

# ¿Con qué tratar?

## Has Single-Agent Rituximab Replaced Watch-and-Wait for a Patient With Asymptomatic Low-Grade Follicular Lymphoma?



Tiempo hasta el inicio de la siguiente terapia en 463 pacientes con FL asintomático, de baja carga tumoral, recién diagnosticados y registrado en un ensayo NCRI entre 2004 y 2009

Los pacientes fueron asignados al azar

- Brazo A (W&W; n = 187)
- Brazo B (inducción de rituximab; n = 84)
- Brazo C (inducción con rituximab más mantenimiento; n = 192)

# ¿Con qué tratar?

## Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis



Pacientes con LF en estadio avanzado, asintomático y de baja carga a lo largo de su vida → Modelo de análisis de decisión de Markov para comparar los resultados clínicos, los costos y la rentabilidad de:

- RI (4 dosis semanales) más RM (12 dosis cada 2 meses)
- RI (4 dosis semanales)
- W&W


Las probabilidades y utilidades iniciales se derivaron de una revisión sistemática de estudios publicados y se evaluaron en un ciclo de 6 meses

Se adoptó la perspectiva de un pagador de salud pública canadiense y los costos se presentaron en **dólares canadienses** de 2012

¿Con qué tratar?



# The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma

Matthew Prettyjohns,<sup>1</sup>  Peter Hoskin,<sup>2</sup> Christopher McNamara<sup>3</sup> and David Linch,<sup>4</sup> On behalf of the **NICE** non-Hodgkin Lymphoma Clinical Guideline Committee\*

<sup>1</sup>National Guideline Alliance, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London,

<sup>2</sup>Mount Vernon Cancer Centre, Northwood,

Middlesex, <sup>3</sup>Royal Free Hospital, and <sup>4</sup>University College London, London, UK

# ¿Con qué tratar?

## Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis



### RI fue la estrategia más barata

- ✓ Fue **menos costoso**: \$59,953 vs \$67,489 para el brazo RM y \$75,895 para el brazo W&W
- ✓ Se asoció con una esperanza de vida ajustada por calidad ligeramente inferior, de 6,16 años de vida ajustados por calidad (AVAC), frente a 6,28 AVAC para la estrategia RM, pero **fue superior a W&W** (5,71 AVAC)
- ✓ En los análisis de sensibilidad de variables clave → efectividad fue sensible a la probabilidad de una primera y segunda progresión en el brazo de RI → indicó una efectividad relativamente neutral entre los 2 brazos de rituximab

La IR sin mantenimiento para el linfoma folicular asintomático en estadio avanzado es la estrategia preferida: minimiza los costos por paciente a lo largo de toda la vida

¿Con qué tratar?

Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis



Clinical Outcomes Over a 30-Year

Horizon

Lifetime Horizon Outcome	Mortality Due to Natural Causes	Mortality Due to Lymphoma	Treatment-Related Mortality	Still Alive
RI + RM	66%	23.6%	1.4%	9%
RI	62.4%	27.8%	1.2%	8.6%

Abbreviations: RI, rituximab induction; RM, rituximab maintenance; WW, watch and wait.

# ¿Y a qué se debe la mayor mortalidad en los pacientes observados? Riesgo de transformación histológica

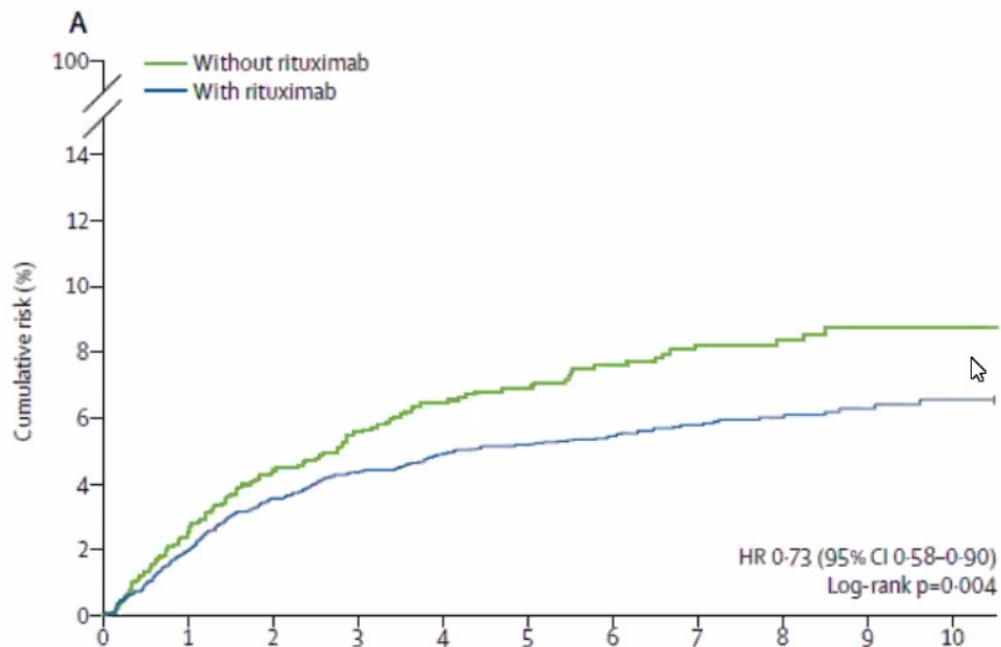
---

La transformación histológica del FL en linfoma difuso de células B grandes ocurre en 10 a 70% de los pacientes con el tiempo, con un riesgo de 2% por año

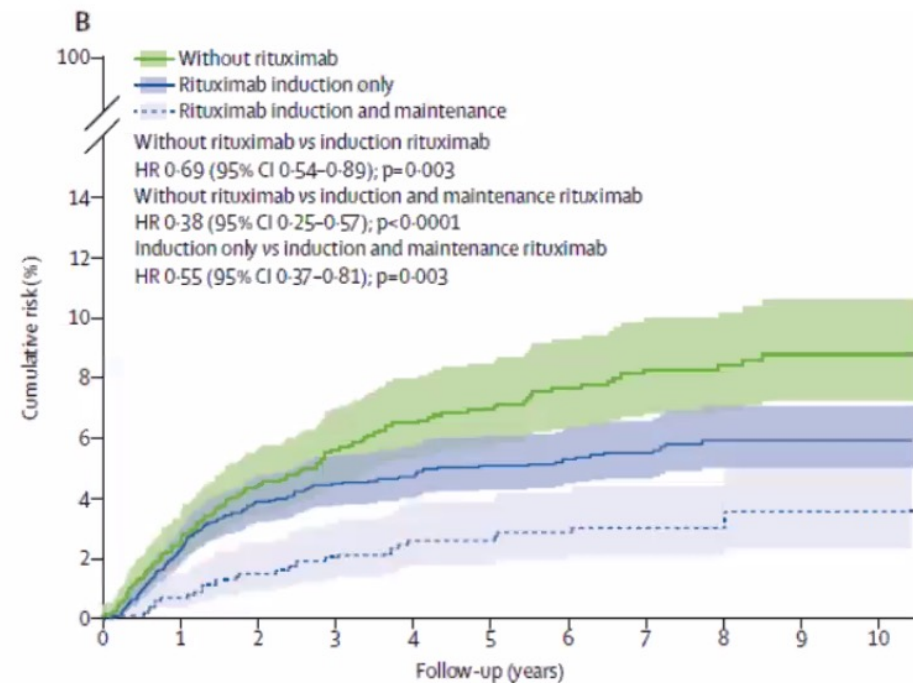
La transformación se asocia con una rápida progresión de la linfadenopatía, enfermedad extraganglionar (además de la médula), síntomas B, hipercalcemia, LDH sérica elevada, puntuación FLIPI alta y falta de respuesta al tratamiento inicial

¿Cómo identificar a los pacientes con mayor riesgo de transformación?  
¿Cómo identificar a los pacientes que NO se beneficiarán de la observación?

# Riesgo de transformación histológica



Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Without rituximab	1616	1474	1365	1275	1177	1056	896	769	627	434	347	
With rituximab	5300	4996	4716	4445	4101	3693	3005	2013	1314	839	558	



Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Without rituximab	1616	1474	1365	1275	1177	1056	896	769	627	434	347	
Rituximab induction only	2744	2549	2406	2293	2173	2018	1669	1119	723	494	348	
Rituximab induction and maintenance	1022	1006	970	919	850	788	618	351	185	61	18	

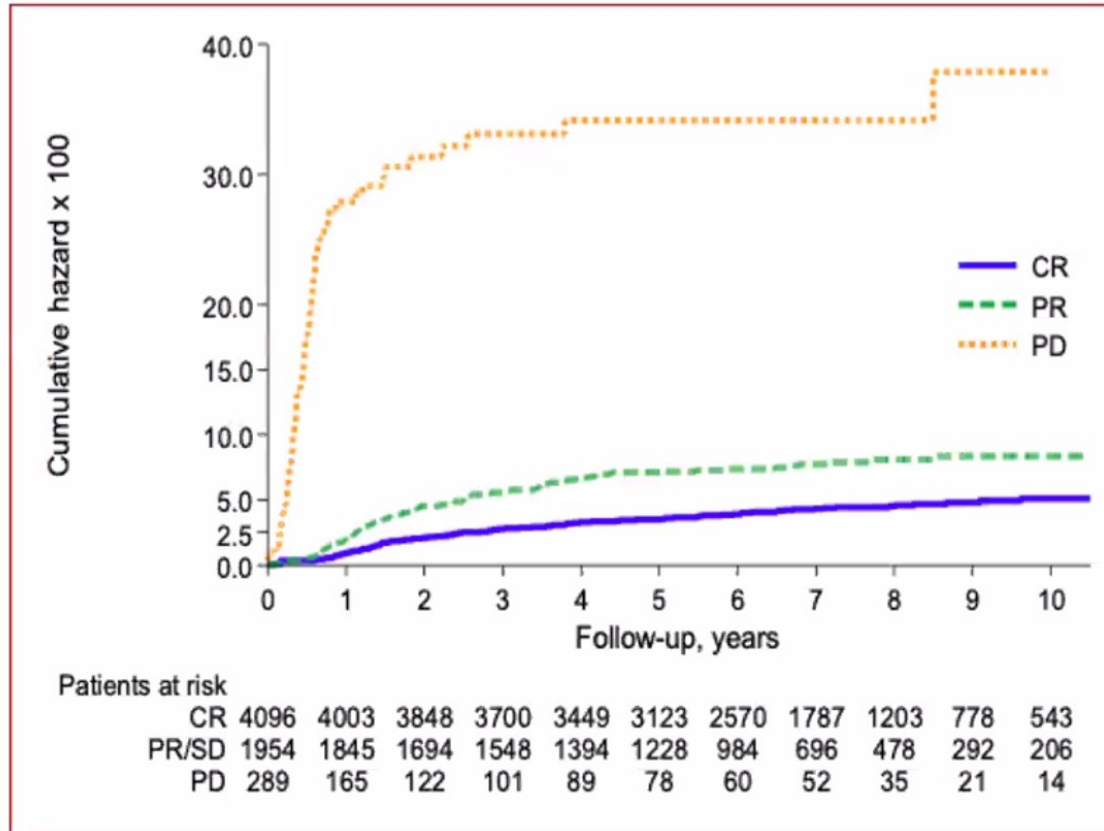
# Riesgo de transformación: incidencia acumulada según respuesta inicial

## Aristotle study (subanalysis)

N= 6970 FL cases

Diagnosis 1997-2013

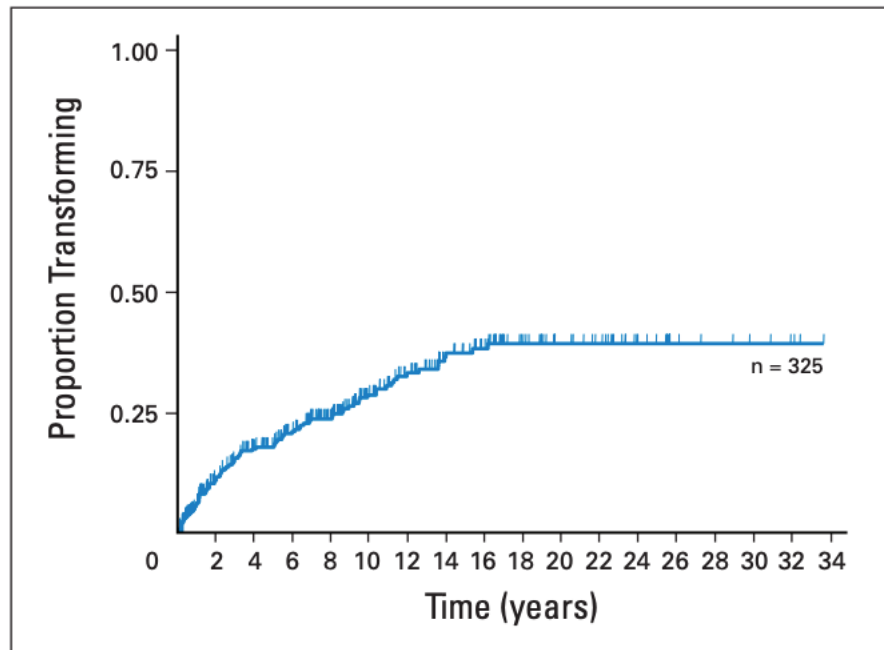
Treated with systemic therapy



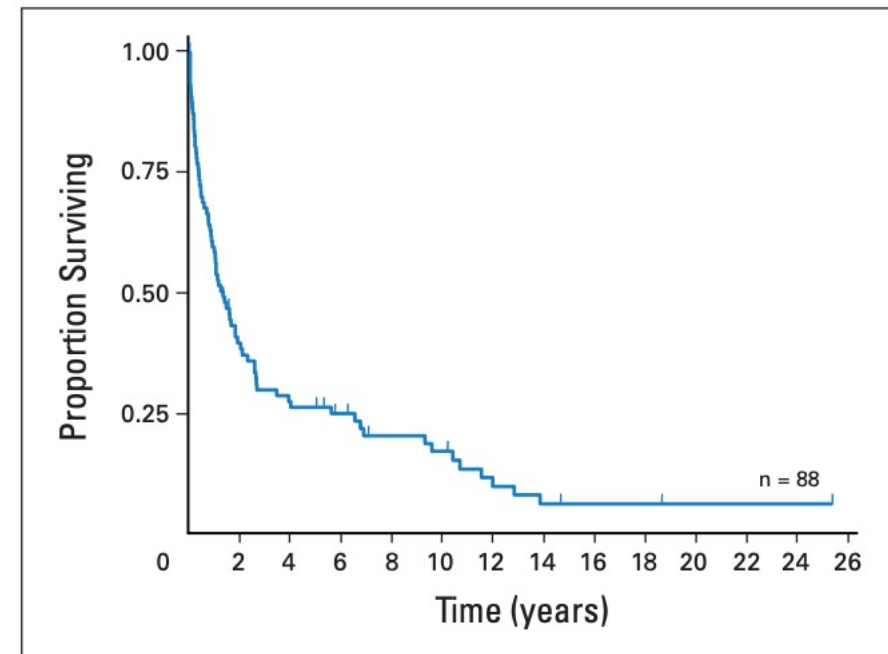
# Riesgo de transformación histológica

## Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma

Una gran serie retrospectiva encontró una mayor tasa de transformación entre aquellos pacientes tratados inicialmente de manera expectante



Cumulative incidence of histologic transformation in 325 patients with follicular lymphoma.



Survival from transformation in 88 patients with histologic transformation.

Factor	Hazard Ratio	95% CI	P
<b>Adverse prognostic factors at initial presentation for risk of transformation†</b>			
Stage III-IV v I-II	1.8	1.1 to 2.9	.02
FLIPI			.01
Intermediate v low risk	1.4	.7 to 2.7	
High v low risk	2.4	1.3 to 4.5	
High- v low-risk IPI	1.6	1.0 to 2.6	.04
Expectant management v treatment at diagnosis	1.9	1.2 to 2.9	.008
<b>Adverse prognostic factors for survival from transformation†</b>			
No. of episodes of disease	1.3	1 to 1.6	.02
Timing of transformation			.003
HT after expectant management v at recurrence	.7	.4 to 1.3	
HT at progression v HT at recurrence	2	1.2 to 3.4	
High LDH/HBD at HT v normal LDH/HBD	2.6	1.2 to 5.5	.01
Poor performance status at transformation	2.6	1.5 to 4.4	.0006
<b>Adverse prognostic factors for OS‡</b>			
HT v no HT demonstrated	4.3	2.9 to 6.3	< .0001
Stage III-IV v stage I-II at diagnosis	2.1	1.3 to 3.2	.001
Age ≥ 60 years at diagnosis	1.9	1.4 to 2.8	.0003
Low Hb level at diagnosis	1.8	1.2 to 2.7	.008
High LDH/HBD level at diagnosis	1.5	1.1 to 2.3	.03
<b>Adverse prognostic factors for survival from progression‡</b>			
Poor performance status at recurrence	5.3	2.2 to 12.7	.0002
HT v no HT demonstrated	3.9	2 to 7.6	< .0001
Age ≥ 60 years	3.3	1.6 to 6.7	.0009

## Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma

Los pacientes sometidos a tratamiento expectante en el momento del diagnóstico tuvieron un mayor riesgo de transformación que los tratados inmediatamente ( $P < 0,008$ )

El estadio avanzado (III a IV) en el momento del diagnóstico se asoció con un mayor riesgo de transformación ( $P < 0,02$ )

Tanto el puntaje FLIPI ( $P < 0,01$ ) como el IPI ( $P 0,04$ ) en el momento del diagnóstico predijeron el riesgo de transformación histológica

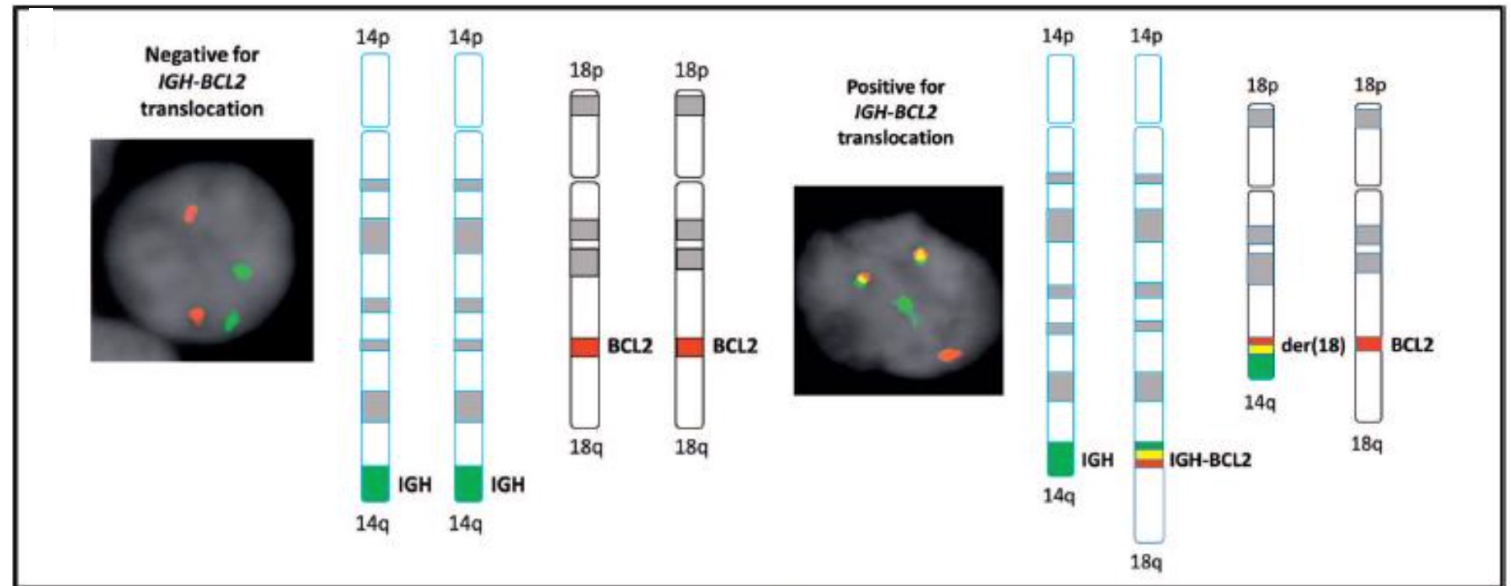
Tendencia a un mayor riesgo de transformación en:

- pacientes con un nivel alto de LDH/HBD en el momento del diagnóstico (riesgo a 5 años, 28 % 17 %;  $P.08$ )
- FL de grado 3a (38 % a los 5 años)

# Linfomagénesis: t(14;18)(q32;q21)

El desarrollo del LF requiere de la presencia de:

- Alteraciones genéticas
- Alteraciones epigenéticas
- Alteraciones del medioambiente



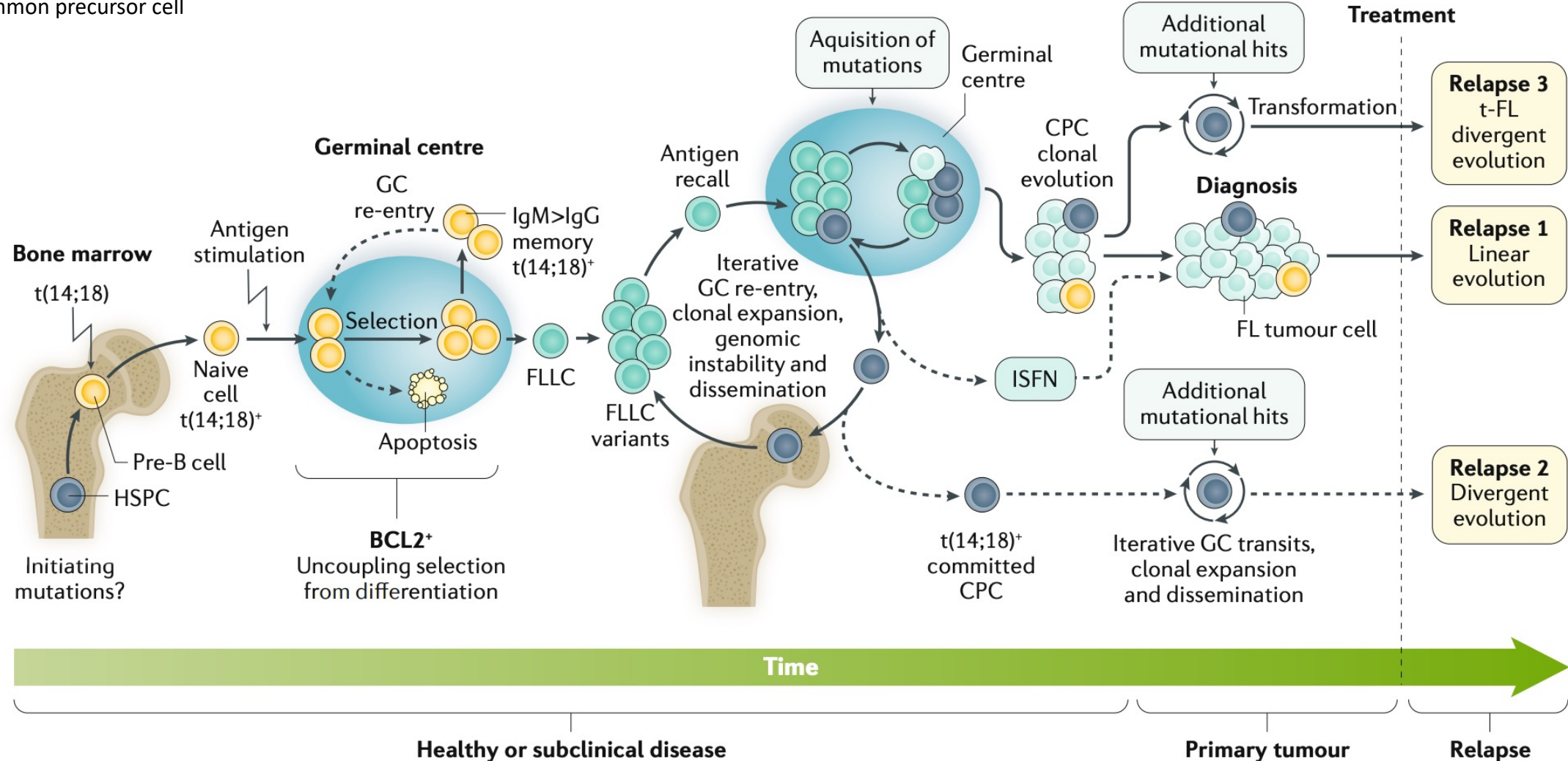
La t(14;18) se observa en el 70% de las personas sanas que nunca desarrollarán LF

La t(14;18) es necesaria pero NO suficiente para determinar la evolución a LF

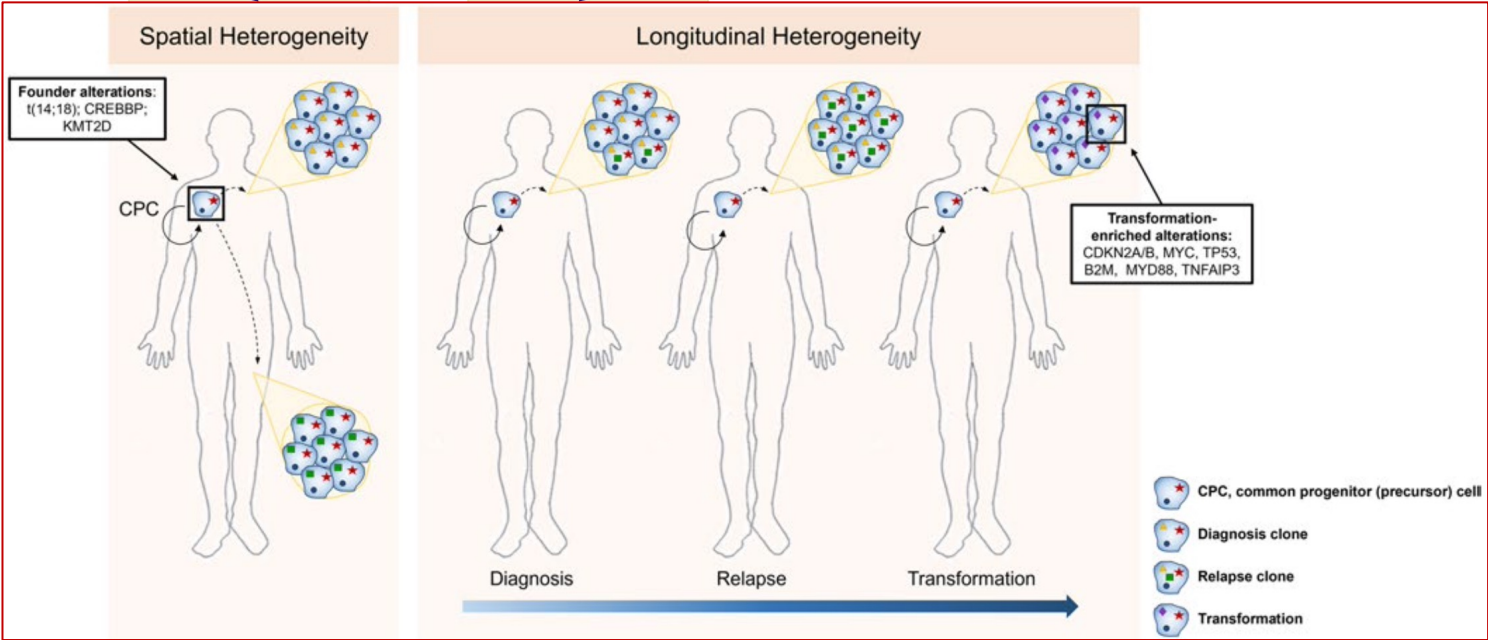
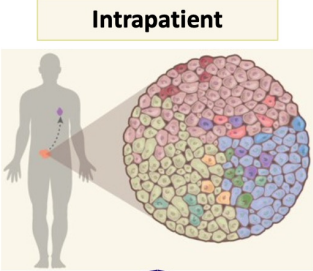
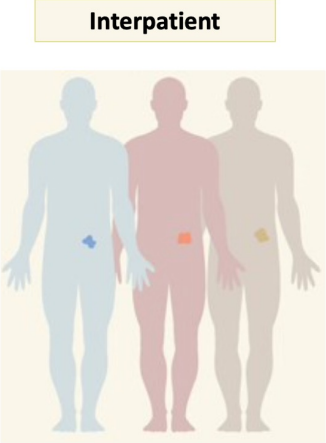
Otras alteraciones genéticas tempranas involucran KMT2D y CREBBP

# Modelo de pasos múltiples para la tumorigénesis y evolución del LF

CPC= common precursor cell



# Disecando la genética del LF en la era del NGS



# Estadios avanzados con baja carga tumoral: ¿Es tiempo de abandonar la observación?

Desventajas	Ventajas
✓ Daños de órganos nobles	✓ Se retrasa la posibilidad de toxicidad aguda
✓ Aparición de clones resistentes → menor respuesta antitumoral frente a la 1L	✓ Se retrasa la posibilidad de efectos secundarios tardíos
✓ Riesgo de transformación	✓ Evita la aparición de Resistencia cruzada a otras terapias
✓ Peoría de PS del paciente	✓ Hay un grupo de pacientes que presenta remisiones espontáneas
✓ Ansiedad del paciente	

La estrategia de W&W en pacientes asintomáticos con LF se basa en la historia natural de la enfermedad y en los resultados de ensayos realizados hace muchos años. Dichos ensayos incluyeron pacientes con diferentes tipos histológicos de linfoma asintomático (según clasificaciones que ya no se utilizan). Del mismo modo, los tratamientos utilizados en el pasado eran menos eficaces y más tóxicos que los que se utilizan hoy en día

# Estadios avanzados con baja carga tumoral: ¿Es tiempo de abandonar la observación?

## **The asymptomatic follicular lymphoma (AFL) trial: single-agent rituximab immunotherapy versus 90Y- ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy (RIT) for patients with new, untreated follicular lymphoma**

20 pacientes con Linfoma Folicular asintomático no tratados fueron asignados aleatoriamente a:

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente × 4
- Rituximab 250 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 0,4 mCi/kg (máximo 32 mCi) de RIT el día 8

- ✓ Se detuvo el estudio debido a la falta de disponibilidad de RIT
- ✓ ORR para R y RIT fue del 90 % y 80 %, respectivamente; la tasa de RC a los 6 meses fue del 30% y 60%, respectivamente
- ✓ Mediana de seguimiento de 67 meses, ocho pacientes progresaron: tres en el grupo de R y cinco en el grupo de RIT, y cinco requirieron terapia sistémica
- ✓ Todos los pacientes permanecen vivos. Ambos agentes son muy activos en este grupo
- ✓ El tratamiento de una semana con RIT y la preservación de las células T hacen atractiva la terapia combinada con agentes más nuevos

# Estadios avanzados con baja carga tumoral: ¿Es tiempo de abandonar la observación?

## **Phase 2 multicentre study of single-agent ofatumumab in previously untreated follicular lymphoma: CALGB 50901 (Alliance)**

Cara A Rosenbaum <sup>1</sup>, Sin-Ho Jung <sup>2</sup>, Brandelyn Pitcher <sup>2 3</sup>, Nancy L Bartlett <sup>4</sup>,  
Sonali M Smith <sup>5</sup>, Eric Hsi <sup>6</sup>, Nina Wagner-Johnston <sup>4</sup>, Sachdev P Thomas <sup>7</sup>, John P Leonard <sup>1</sup>,  
Bruce D Cheson <sup>8</sup>

- La monoterapia con ofatumumab administrada mediante inducción prolongada en FLIPI en estadio avanzado, de riesgo bajo/intermedio y vírgenes de tratamiento fue bien tolerada y activa
- La actividad parece similar a la reportada con rituximab como agente único

## ¿Con qué tratar?

## En el futuro... Anticuerpos biespecíficos

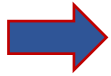
Excelente actividad en LF R/R (incluso en POD24)

- ✓ Fase II → Mosunetuzumab (anti-CD3/CD20) RC 60%. CRS 44% de los pacientes (G1 (26%) o G2 (17%) y generalmente en el C1). No se informó toxicidad neurológica ni EA fatales
- ✓ Fase I /II → Epcoritimab (anti-CD3/CD20) ORR 90 %, RC del 50 % (80% RC en pacientes POD24). CRS 59% (grado 1 o grado 2)
- ✓ Glofitimab → BiTE anti-CD3/CD20, ORR del 70,5% , RC 47,7% (Obinutuzumab pre- fase). CRS G3 y eventos neurológicos <1%

Por el momento experimental...

First line trials open to recruitment in previously untreated follicular lymphoma (FL).

Trial identifier	Trial name	Trial phase	FL risk group (criteria)
NCT04883437	Acalabrutinib and obinutuzumab for the treatment of previously untreated follicular lymphoma or other indolent non-Hodgkin lymphomas	2	LTB
NCT03361852	Personalized neoantigen cancer vaccine + pembrolizumab after rituximab for follicular lymphoma	1	LTB planned for rituximab (4 weekly doses)
NCT04669171	A novel Vaccine (EO2463) as monotherapy and in combination, for treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma (SIDNEY)	1/2	LTB not requiring therapy
NCT04663347	<b>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04669171</b>		Any
NCT05410418	<div style="background-color: #e0ffe0; padding: 5px;"> <p><b>Recruitment Status</b> ⓘ : Recruiting</p> <p><b>First Posted</b> ⓘ : December 16, 2020</p> <p><b>Last Update Posted</b> ⓘ : February 21, 2023</p> </div>		HTB (GELF)
NCT04450173			HTB (GELF/GITMO)
NCT04404088			HTB (GELF)
NCT05169658	Mosunetuzumab with or without Polatuzumab Vedotin and obinutuzumab for the treatment of untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	2	HTB (Any)
NCT04792502	Mosunetuzumab with lenalidomide Augmentation as first-line therapy for follicular and marginal zone lymphoma	2	HTB (GELF)
NCT05073250	IBI376 plus rituximab in patients with untreated indolent lymphoma.	2	HTB (Any)
EudraCT 2016-004010-10	NCRI PETReA trial: a Phase 3 evaluation of PET-guided, response-adapted therapy in patients with previously untreated, advanced -stage, high-tumour-burden follicular lymphoma	3	HTB (GELF)



Abbreviations: HTB, high tumour burden; LTB, low tumour burden.

NCT Number	Study Title	Eligibility Criteria	Status
NCT04663347	Safety and Efficacy Trial of Epcoritamab Combinations in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL)	<p><b>Description</b></p> <p><b>Key Inclusion Criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Measurable disease defined as <math>\geq 1</math> measurable nodal lesion (long axis <math>&gt; 1.5</math> cm and short axis <math>&gt; 1.0</math> cm) or <math>\geq 1</math> measurable extra-nodal lesion (long axis <math>&gt; 1.0</math> cm) on computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI)</li> <li>2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS score of 0, 1 or 2</li> <li>3. Acceptable organ function at screening</li> <li>4. CD20-positive non-Hodgkin lymphoma (NHL) at most recent representative tumor biopsy</li> <li>5. If of childbearing potential subject must practicing a highly effective method of birth control</li> <li>6. A man who is sexually active with a woman of childbearing potential must agree to use a barrier method of birth control</li> </ol> <p><b>Arm 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Newly Diagnosed Documented diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)</li> <li>• DLBCL, NOS</li> <li>• "double-hit" or "triple-hit" DLBCL</li> <li>• FL Grade 3B</li> </ul> <p><b>Arm 2: R/R FL</b></p> <p><b>Arm 3: Newly diagnosed, previously untreated FL grade 1-3A</b></p>	0-12-11

Arm 3: epcoritamab + rituximab and bendamustine (BR)

NCT Number	Study Title
NCT04663347	Safety and Efficacy Trial of Epcoritamab Combinations in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL)

Arm 4:

- Documented DLBCL and eligible for HDT-ASCT
- DLBCL, NOS
- "double-hit" or "triple-hit" DLBCL
- FL Grade 3B

Arm 5:

- Relapsed or refractory documented DLBCL and ineligible for HDT-ASCT
- DLBCL, NOS
- "double-hit" or "triple-hit" DLBCL
- FL Grade 3B

Arm 6: Newly diagnosed, previously untreated FL grade 1-3A

Arm 6: epcoritamab + R2

Arm 7:

- FL Grade 1-3A
- If PR or CR per Lugano criteria following first-line or second-line treatment with SOC regimen, and last dose of SOC within 6 months prior to enrollment.

ed

0-12-11

NCT Number	Study Title	Study Status	Primary Outcome Measures	Phases	First Posted
NCT04663347	Safety and Efficacy Trial of Epcoritamab Combinations in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL)		<p>Arm 8:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DLBCL, NOS</li> <li>• T-cell/histiocyte rich DLBCL</li> <li>• "double-hit" or "triple-hit" DLBCL</li> <li>• FL Grade 3B</li> </ul> <p>Arm 9:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R/R FL</li> <li>• Progressed within 24 months of initiating first-line treatment</li> </ul> <p>Arm 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented DLBCL and eligible for HDT-ASCT</li> <li>• DLBCL, NOS</li> <li>• "double-hit" or "triple-hit" DLBCL</li> <li>• FL Grade 3B</li> </ul>		20-12-11

Número NCT	Título del estudio	Estado del estudio	Breve resumen	Fase	Fecha de finalización
<b>NCT02194751</b>	Oncoquest-L Vaccine in Patients With Previously Untreated Stage III or IV, Asymptomatic, Non-bulky Follicular Lymphoma	NOT_YET_RECRUITING	Este ensayo de fase II estudia la respuesta tumoral general de la terapia con vacunas en pacientes con linfoma <b>follicular no voluminoso, asintomático y en estadio III o IV no tratado previamente</b> . La vacuna contiene un extracto de las propias células tumorales del paciente y la proteína inmunoestimulante interleucina-2 (IL-2). Se espera que cuando se inyecte debajo de la piel, la vacuna permita que el sistema inmunológico del paciente reconozca y destruya las células tumorales. El ensayo también evaluará la seguridad de la vacuna, el tiempo desde el tratamiento vacunal hasta que el paciente requiere otro tipo de tratamiento antilinfoma, la supervivencia libre de progresión y la respuesta inmune antitumoral.	FASE2	2026-06

NCT Number	Study Title	Eligibility Criteria	t ted
NCT05994235	Tazemetostat and Mosunetuzumab in Untreated Follicular Lymphoma	<p data-bbox="708 137 868 168"><b>Description</b></p> <hr data-bbox="708 172 2272 175"/> <p data-bbox="708 205 983 237">Inclusion Criteria:</p> <ul data-bbox="766 297 2249 561" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="766 297 1429 328">• Ability to comply with the study protocol</li> <li data-bbox="766 351 1905 382">• Willing to use highly effective contraception, if of childbearing potential</li> <li data-bbox="766 405 1633 436">• Diagnosed with follicular lymphoma (FL; Grades 1-3a)</li> <li data-bbox="766 459 2249 561">• Received no prior systemic lymphoma therapy (local radiotherapy is not considered systemic therapy)</li> </ul>	3-08-16

# Conclusiones

- ¿Para qué tratar?
- ¿Por qué tratar?
- ¿A quién tratar?
- ¿Con qué tratar?

• ¿Trataría a todos los pacientes con LF de reciente diagnóstico?

NO



• ¿Trataría a algunos pacientes con LF asintomáticos de reciente diagnóstico?

SI



• ¿Cuál sería el objetivo del tratamiento precoz?

Curación?, ↓ riesgo de transformación, aparición de clones resistentes,  
↓ ansiedad y riesgo de deterioro de PS, ↑ SLP, SG y calidad de vida

• ¿Con qué trataría a estos pacientes?

1<sup>ra</sup> opción ensayo clínico  
2<sup>da</sup> opción R monoterapia

• ¿Piensa que en un futuro cercano, con estrategias innovadoras el LF tendrá intención curativa?

SI



# Conclusiones



- Mujer de 32 años con LF Grado 2, Ki67 20%
- PET CT → E III **SIN criterios GELF**
  - Adenopatías múltiples menores de 3 cm (¿número de áreas?), **SUV Max 10**
  - Asintomática
  - Sin citopenias
- LDH normal

**FLIPI 2: Intemedio, FLIPI24: alto riesgo**

¿Trataría a esta enferma?

**SI**

- **¿Para qué tratarla?** Mejorar SLP, disminuir riesgo de transformación, mejorar calidad de vida
- **¿Por qué tratarla?** Es una paciente con variables que predicen tiempo corto al requerimiento terapéutico y mayor riesgo de transformación histológica
- **¿Con qué tratarla?**
  - 1<sup>ra</sup> opción → Ensayo clínico
  - 2<sup>da</sup> opción → Rituximab monoterapia x 4 SIN mantenimiento

**Gracias!!**