

Manejo del Linfoma Folicular avanzado de baja carga tumoral

José Ignacio Trucco

Servicio de Hematología y UTMO

Hospital Universitario Austral

Subcomisión de Linfomas y GATMO

Sociedad Argentina de Hematología

GATLA



jtrucco@cas.austral.edu.ar



[@jtrucohemato](https://twitter.com/jtrucohemato)



HOSPITAL UNIVERSITARIO
AUSTRAL



GATMO-TC
Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular



Conflictos de interés

Categoría	
Empleado	NO
Consultor	NO
Propiedad accionaria	NO
Fondos de investigación	NO
Honorarios por conferencias	ABBVIE, ROCHE, TAKEDA, VARIFARMA, RAFFO, ASTRAZENECA
Formar parte grupo de oradores	ABBVIE, ROCHE, TAKEDA
Formar parte de Comité Asesor	ROCHE, TAKEDA
Otros	BECAS PARA ACTIVIDADES FORMATIVAS

LF Baja Carga Tumoral –

- Femenina, **48ª de edad**
- 2022 Hallazgo de adenomegalias cervicales y axilares. Asintomática
- 2023 Consulta con Hematología
 - TACs: adenopatías axilares 14 mm, retroperitoneales 10 mm, iliacas bilaterales 14 mm, inguinales bilaterales 21 mm
 - Biopsia: **Linfoma Folicular grado 1-2, patron folicular**
 - MO: compromiso por LF
 - PET/TC: **múltiples adenopatías** submaxilares, laterocervicales bilat supraclaviculares bilat, axilares bilat, mediastino, retroperit, iliacas, inguinales bilat. **Max inguinal izq 20 x 40 mm, SUV max 5.2**
 - Labs: Hb 12.6 g/dl, Pla_q: 124000/mm³, GB 3900/mm³, **LDH 204 U/L, B2 microglob: 2 ng/ml**

LINFOMA FOLICULAR (GRADO 1-2), ESTADIO IVA, FLIPI 2. BAJA CARGA TUMORAL



LF Baja Carga Tumoral – ¿Cómo lo definimos?

GELF criteria¹ (>= 1 criterio)

Presencia de Síntomas B

>= 3 áreas nodales involucradas; c/u > 3 cm

Masa tumoral >= 7 cm

Esplenomegalia Sintomática

Ascitis o derrame pleural

Compresión de órgano

LDH o B2 microglobulina > ULN

BNLI criteria² (>= 1 criterio)

Presencia de Síntomas B o prurito

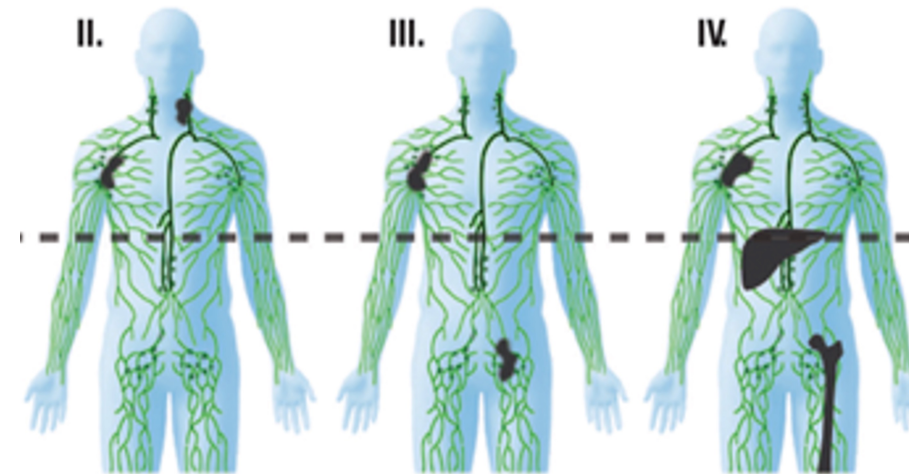
Rápida progresión enf en los 3 meses previos

Infiltración de órgano (renal, hepática)

Lesiones óseas

Citopenias por infiltración significativa MO

LINFOMA FOLICULAR DE BAJA CARGA TUMORAL



**Estadio II no contiguo, III o IV
Asintomático^{1,2}**

*FLIPI/FLIPI2 bajo?
<= 4 áreas nodales?
PET/TC?*

1. Brice P et al. J Clin Oncol 1997;15(3)

2. Ardeschna K et al. Lancet 2003;362

Aplicabilidad de criterios GELF en vida real y relación con sobrevida

Cohorte retrospectiva Australiana (2002-2019)

N= 300 LF (gdo 1-3), est III/IV bajo estrategia WW o Tto (QMT o RDT)

Ptes WW (N=73): 15 (20%) cumplan ≥ 1 GELFc

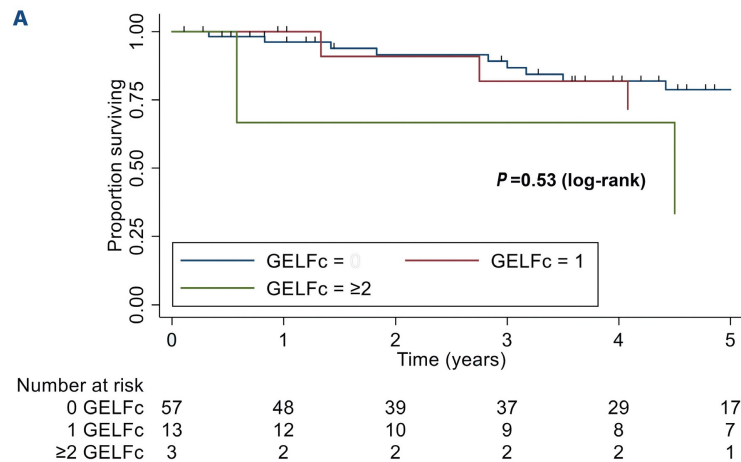
Ptes RDT (N=12): 6 (50%) cumplan ≥ 1 GELFc

Ptes Tto QMT (N=215): 74 (54%) non cumplan GELF c

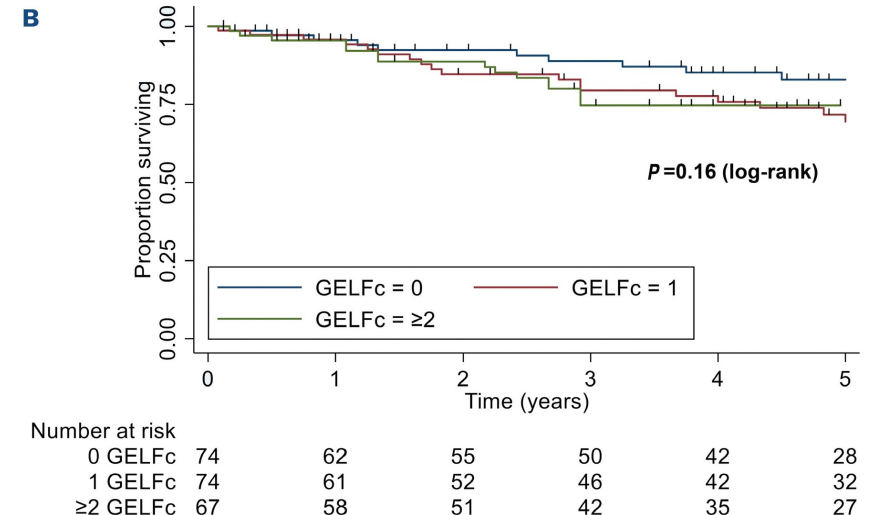


Fatiga, dolor ganglionar, nausea, sospecha de transformacion

SLP según GELFc en pacientes WW

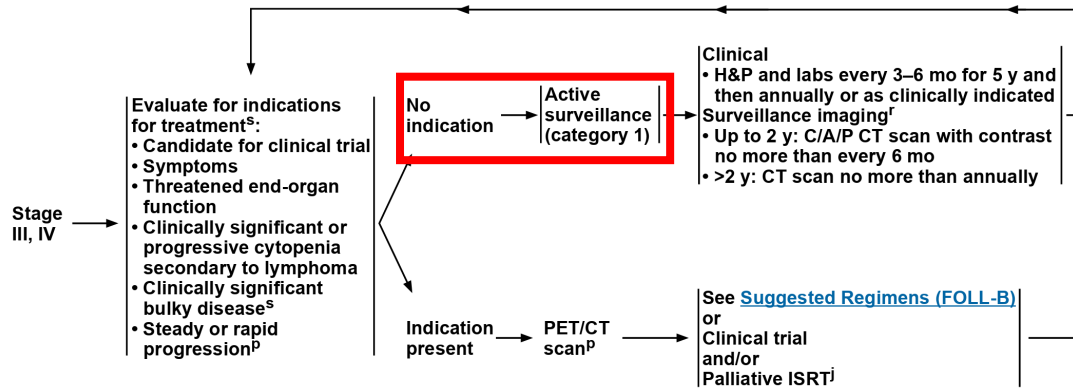


SLP según GELFc en pacientes con Tto



LF Baja Carga Tumoral – Estrategias de Tratamiento

Guías NCCN Linfoma Folicular 2025



FIRST-LINE THERAPY

Preferred regimens, high tumor burden (in alphabetical order)

- Bendamustine^d + obinutuzumab^e or rituximab
- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + obinutuzumab^e or rituximab
- CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + obinutuzumab^e or rituximab
- Lenalidomide + rituximab

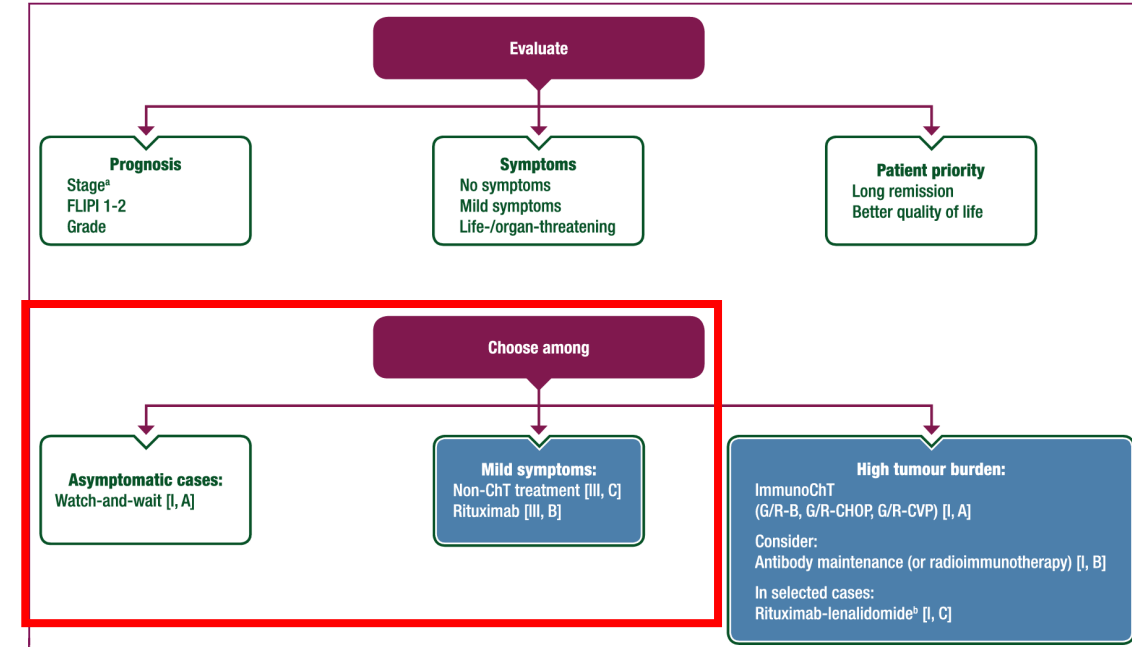
Preferred regimen, low tumor burden

- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)^f

Other recommended regimen

- Lenalidomide + obinutuzumab (category 2B)

Guías ESMO Linfoma Folicular 2021



Dreyling M et al. Annals Oncol 2021; 32(3)

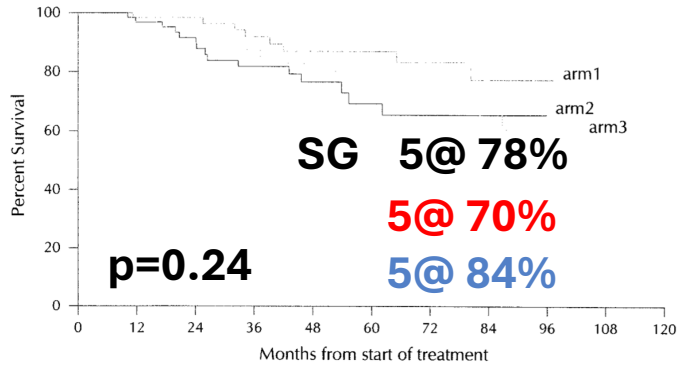
B cell Lymphomas. NCCN guidelines 2025.

Acceso online

Watch and Wait no impacta negativamente en la sobrevida global

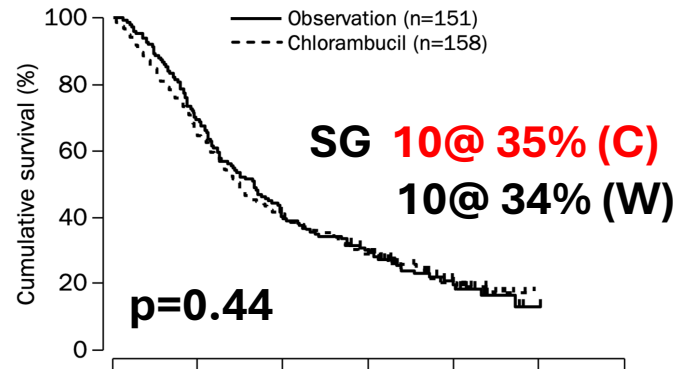
W&W vs. QMT (Randomizados)

W&W (N=66) vs. Prednimustina (N=64) vs. IFN 2b (N=63)



Brice P et al. J Clin Oncol 1997;15

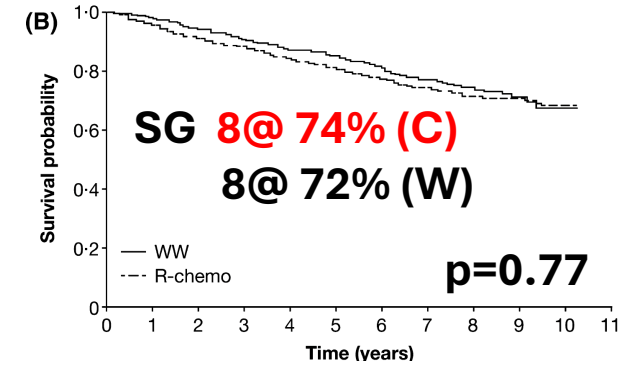
W&W (N 151) = vs. Clorambucilo (N= 158)



Ardesna K et al. Lancet 2003;362

W&W vs. QMT (Observacional)

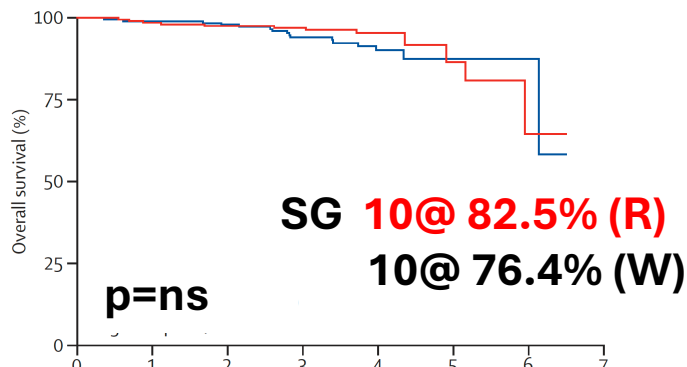
W&W (N= 386) vs. Quimioterapia (N= 1072)



Nastoupil L et al. BJH 2016;172

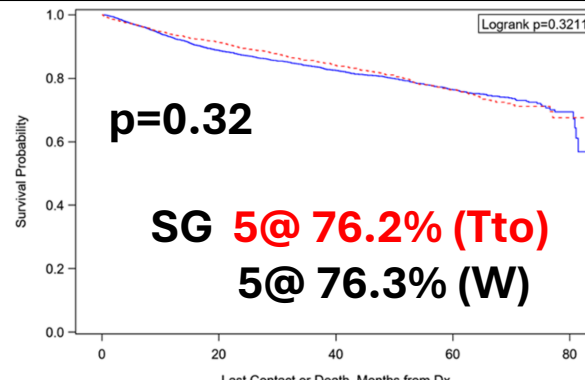
W&W vs. Rituximab (Randomizados y Observacionales)

W&W (N= 187) vs. Rituximab M (N= 192)



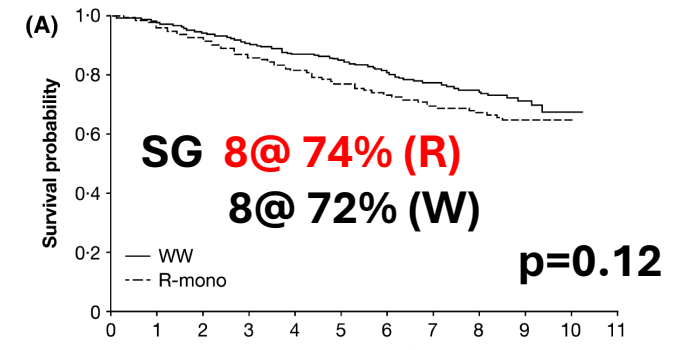
Ardesna K et al. Blood 2022;140(1)

W&W (N= 187) vs. Tratamiento (N= 192)



Dong N et al. Blood 2020;136(1)

W&W (N= 386) vs. Rituximab (N= 296)



Nastoupil L et al. BJH 2016;172

LF Baja Carga Tumoral – **Watch and Wait**

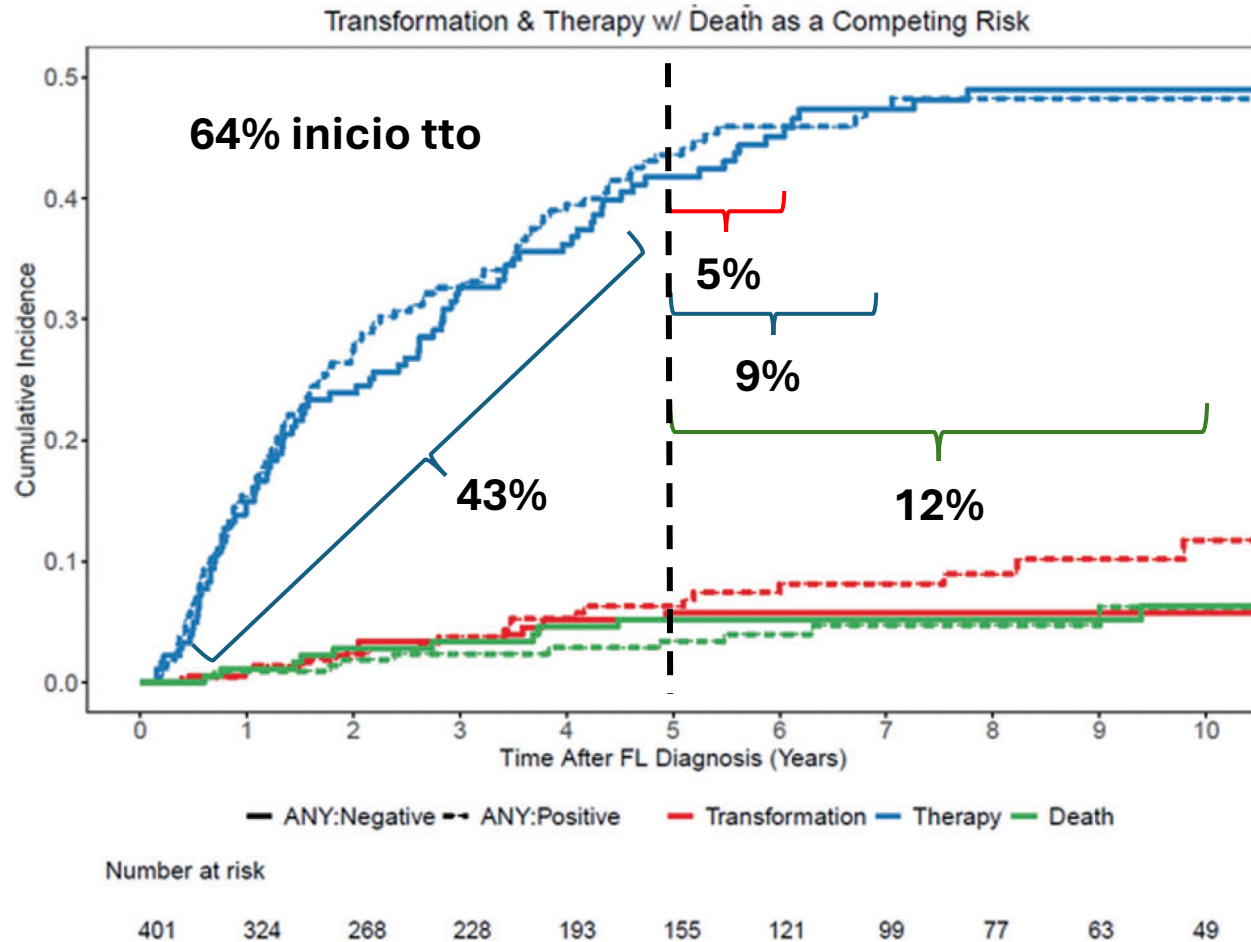
Alrededor de un 20% - 30% de pacientes presentan un curso muy indolente y no requieren inicio de tratamiento en el seguimiento alejado

Estudio	Diseño	N (N°)	Seguimiento (años)	Estrategia Terapeutica	Tiempo prox tratamiento (mediana, años)	Pacientes sin tto (%)
<i>Ardeshta K.</i> ¹	Random.	187	12.3	WW	2.7	28.8 (10 @)
<i>Nastoupil L.</i> ²	Prosp no random.	386	8.1	WW	2.3	10 (8@)
<i>Yuda Y.</i> ³	Retrosp.	101	6.2	WW	7.6	-
<i>Solal-Celigny</i> ⁴	Prosp no random.	107	5.3	WW	4.6	17 (5@)
<i>El Galay T</i> ⁵	Retrosp.	286	4.7	WW	2.7	39 (5 @)

1. Northend M et al. Blood 2022;140(Suppl 1)
2. Nastoupil L et al. BJH 2016;172
3. Yuda S et al. Annals Hematol 2016;95
4. Solal-Celigny P et al. J Clin Oncol 2012;30
5. El Galay T et al. BJH 2015;169

LF Baja Carga Tumoral – Watch and Wait

La presencia de criterios GELF o mGELF al dg no se asocia a peores resultados en pacientes de 'buen pronostico'



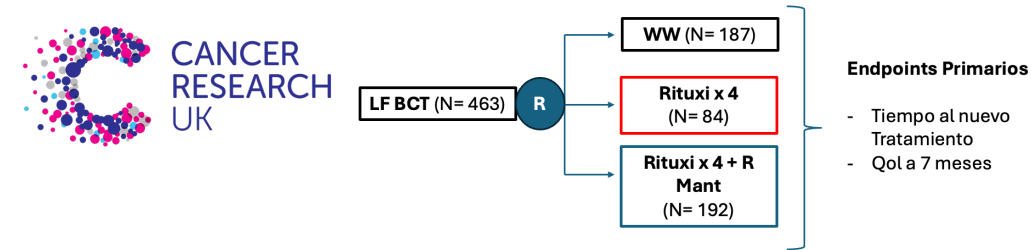
- Cohorte Prospectiva (N= 401) 2002 – 2015
- LF gdo 1-3^a, 62% (est III-IV), ECOG < 2, 88.8% LDH normal, 82.5% FLIPI 0-2
- Restrospectivamente 54% de los pacientes cumplian criterio GELF, BLNI, GITMO al Dg.



Sin diferencia en mortalidad atribuible al linfoma, tasa de transformacion o tasa de inicio de tratamiento en los primeros 5 años

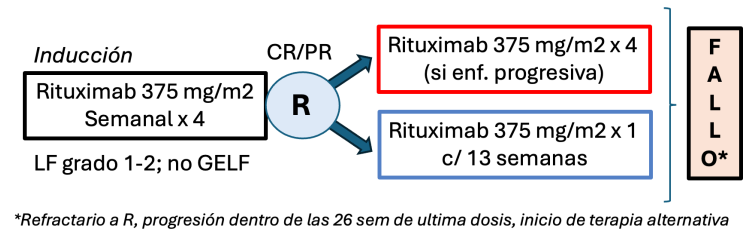
LF Baja Carga Tumoral – Rituximab

El uso de Rituximab aumenta significativamente el tiempo a un próximo tratamiento y el tiempo libre de terapia citotóxica

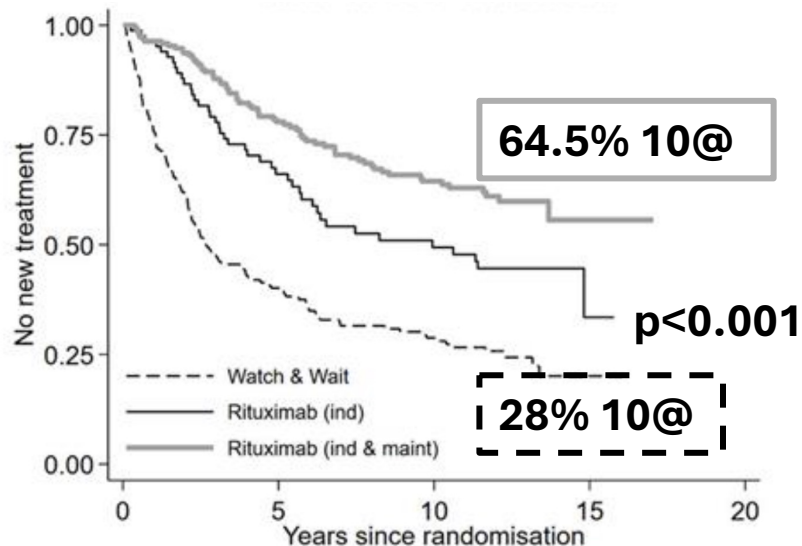


ECOG-ACRIN
cancer research group

RESORT (E4402) trial



Sobrevida libre de nuevo tratamiento

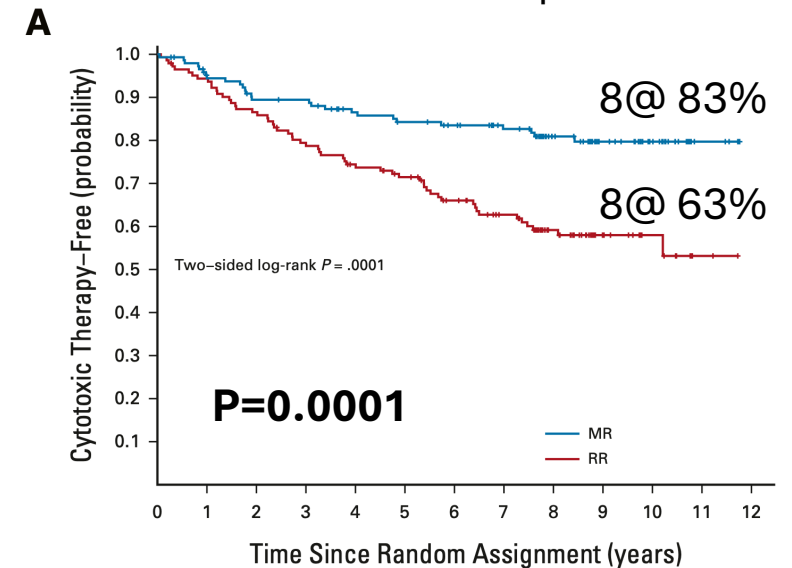


Number at risk	0	5	10	15	20
Watch & Wait	187	63	41	1	0
Rituximab (ind)	84	47	31	2	0
Rituximab (ind & maint)	192	126	88	4	0

12.3 años seg.

8 años seg.

Sobrevida Libre de Terapia Citotóxica



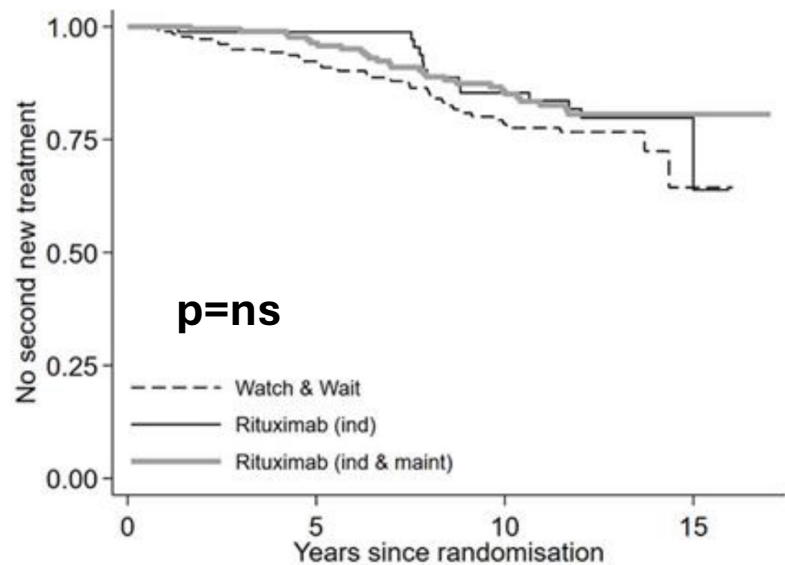
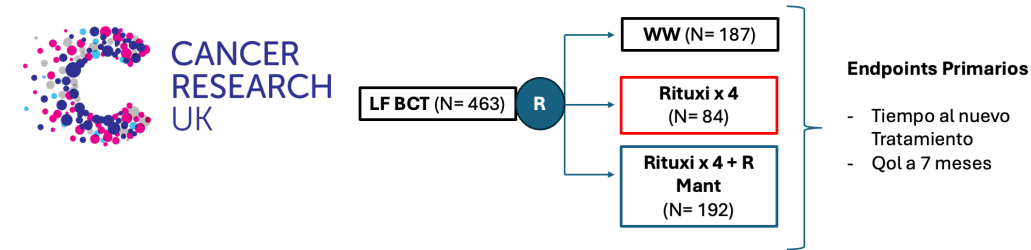
No. at risk:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MR	146	133	125	124	115	111	107	98	69	43	27	5	0
RR	143	133	122	111	102	95	83	72	50	26	12	2	0

Ardeshtna K et al. Lancet Oncol 2014;15
Northend M et al. Blood 2022;140(Suppl 1)

Kahl B et al. J Clin Oncol 2024;42(7)

LF Baja Carga Tumoral – Rituximab

El uso de Rituximab no impacta negativamente la eficacia del tratamiento subsiguiente



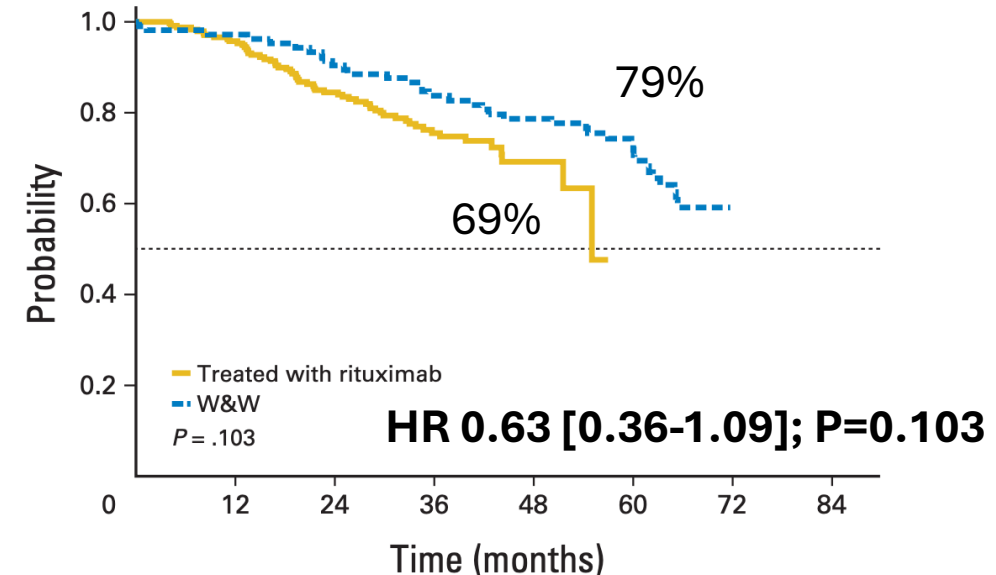
Number at risk	0	5	10	15
Watch & Wait	187	134	95	5
Rituximab (ind)	84	65	50	5
Rituximab (ind & maint)	192	150	109	6

12.3 años seg.

5.3 años seg.

Estudio Prospectivo FN2 Observación N= 107 Tratamiento N=242

Sobrevida libre de fracaso al tratamiento



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Treated	242	220	176	105	27	0	0	
W&W	107	102	94	86	77	61	19	

Ardeshtna K et al. Lancet Oncol 2014;15
Northend M et al. Blood 2022;140(Suppl 1)

Solal-Celigny P et al. J Clin Oncol 2012;30

LF Baja Carga Tumoral – Watch and Wait vs Inmunoquimoterapia

National Lymphocare Study, 2004 – 2007

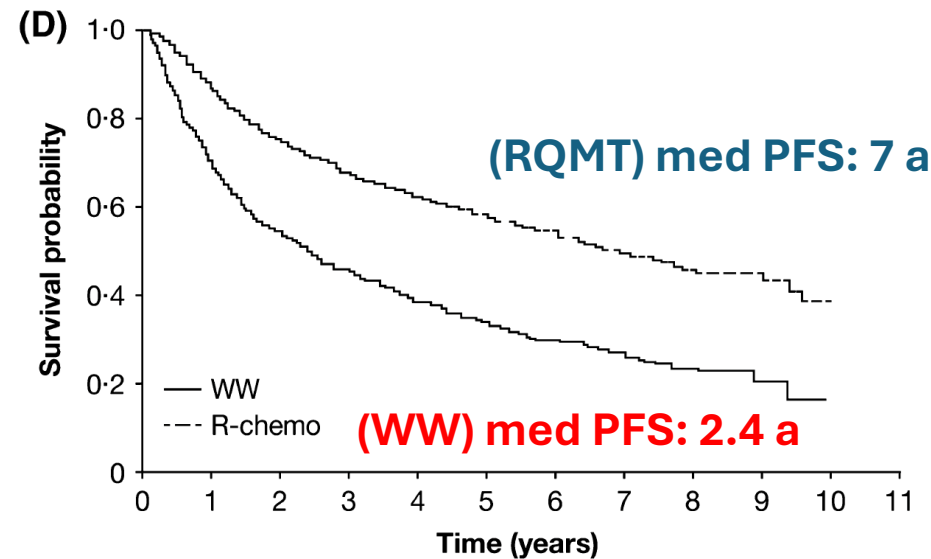
N= 1754 LF Est II-IV

386 pts (22%) WW

296 pts (17%) Rituximab

1072 pts (61%) R QMT

R quimioterapia: masc, LF gdo 3, LDH elevada, anemia, extranodal >1, MO+ , Sint B+

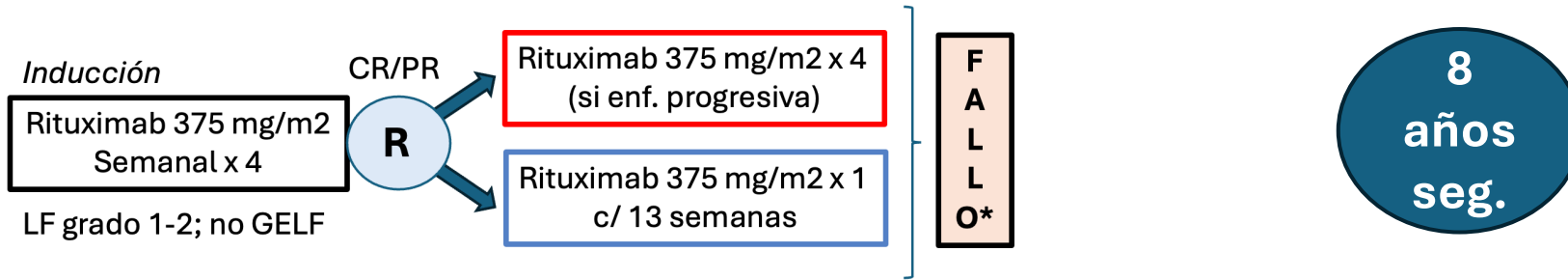


Patients at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
WW	386	251	187	151	123	103	83	58	27	7	0	0	
R-chemo	1072	892	730	630	554	492	419	312	173	54	1	0	

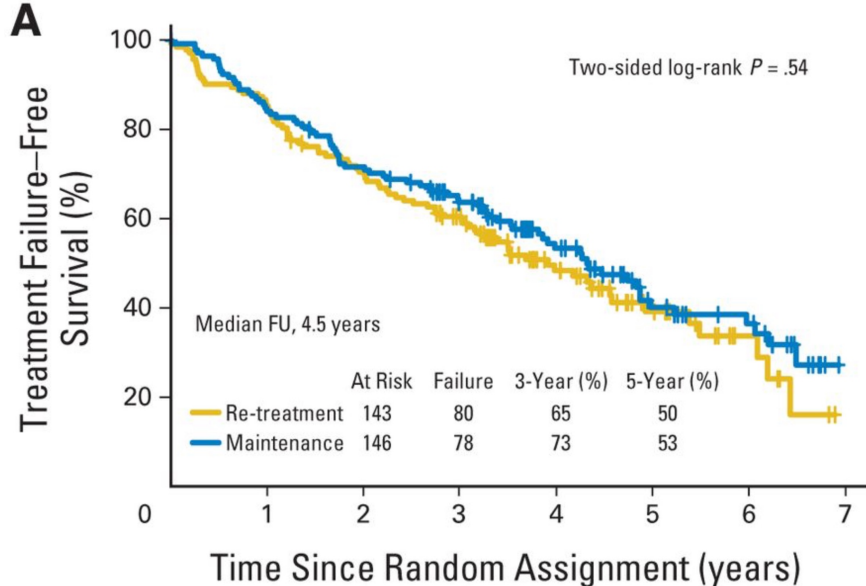
Outcome	Multivariate analyses*		Propensity score findings†	
	R-chemotherapy vs. WW		R-chemotherapy vs. WW	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI) Matched pairs, n = 325	P
OS	0.96 (0.74–1.24)	0.77	0.77 (0.55–1.08)	0.13
Confirmed/ suspected transformation	0.67 (0.49–0.91)	0.01	0.55 (0.36–0.85)	0.01
PFS1	0.44 (0.38–0.52)	<0.0001	0.37 (0.30–0.45)	<0.0001
TTT	0.37 (0.31–0.45)	<0.0001	0.33 (0.26–0.41)	<0.0001
TTC	NA	NA	NA	NA
PFS2	0.71 (0.58–0.87)	0.001	0.60 (0.47–0.78)	0.0001
PFSA‡	0.98 (0.70–1.38)	0.91	0.73 (0.43–1.24)	0.24

LF Baja Carga Tumoral – Rituximab mantenimiento o retratamiento en progresión

ECOG-ACRIN RESORT (E4402) trial cancer research group

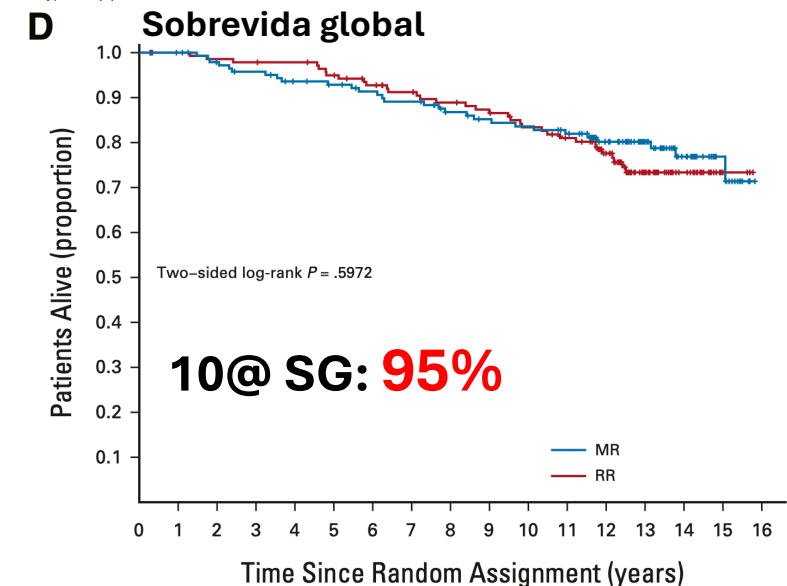
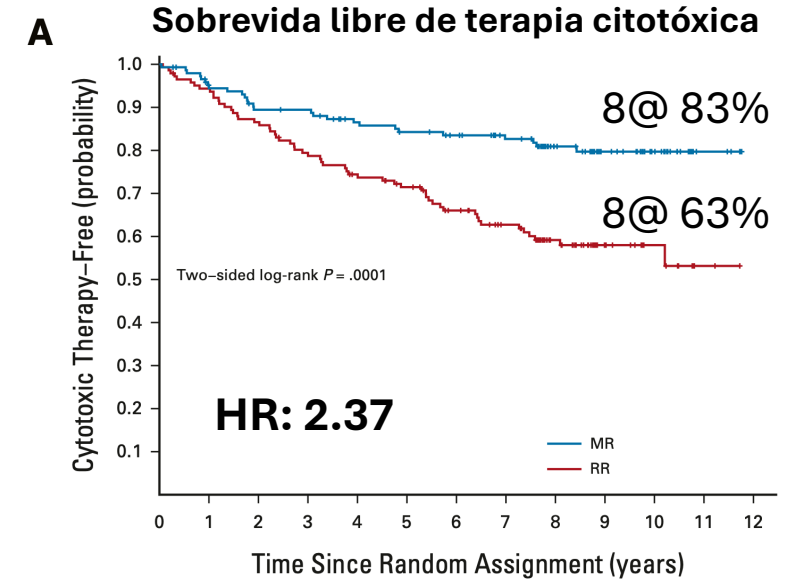


*Refractario a R, progresión dentro de las 26 sem de ultima dosis, inicio de terapia alternativa



Sin ≠ en transformación
Sin ≠ en 2das neoplasias
Mayor uso de R en grupo mant.

Kahl B et al. J Clin Oncol 2014;32
Kahl B et al. J Clin Oncol 2024;42(7)



LF Baja Carga Tumoral – ¿El tiempo del mantenimiento tiene impacto?



N=202

LF BCT (Gdo 1-3ª)
No GELF, LDH y B2N

R

R iv (+1), R sc (+8,+15, +22)
Mtto R sc M3, M5, M7, M9

R iv (+1, +8,+15, +22)

Objetivo Primario:

- **Sobrevida Libre de Progresión**

Objetivos Secundarios:

- Seguridad, Respuestas globales, TTNT, SG



Rituximab 375 mg/m² (IV) x 4

CR/PR

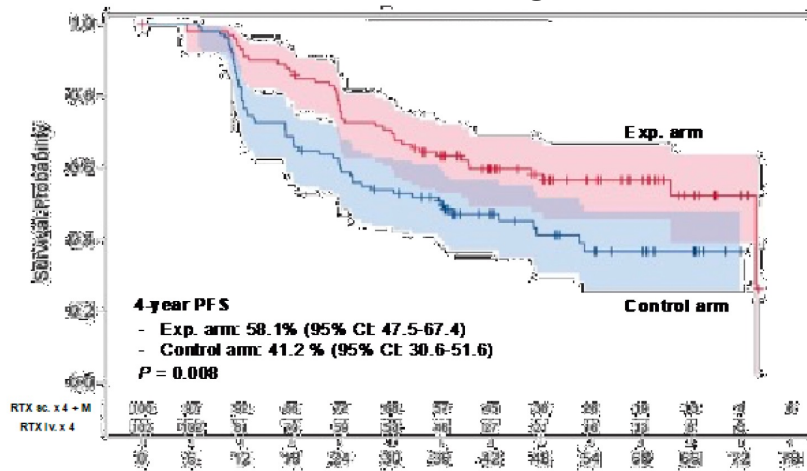
N= 165

R

Rituximab mtto x 4 d

Rituximab mtto x 5 a

A. Sobrevida Libre de Progresión

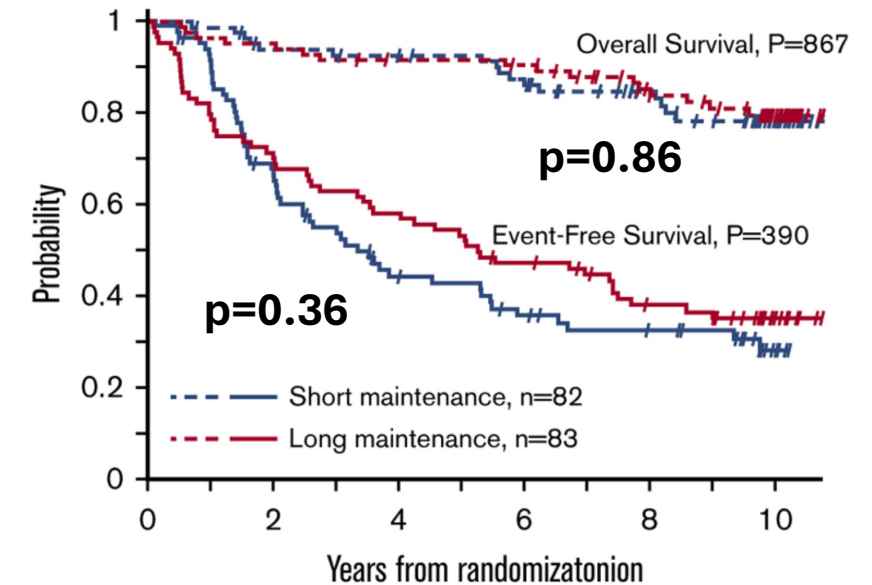


4y SLP (%):

- **R sc + mtto: 58.1**

- **R iv : 41.2**

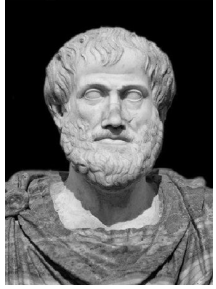
p= 0.0008



Mantenimiento no se asocio a mayor SLP, ni TTNT en el MAV

La mayor exposición a Rituximab al mes 3 se asocio a beneficio en SLP (HR 0.49, p=0.001) y mayor TTNT (HR 0.33, p=0.003)

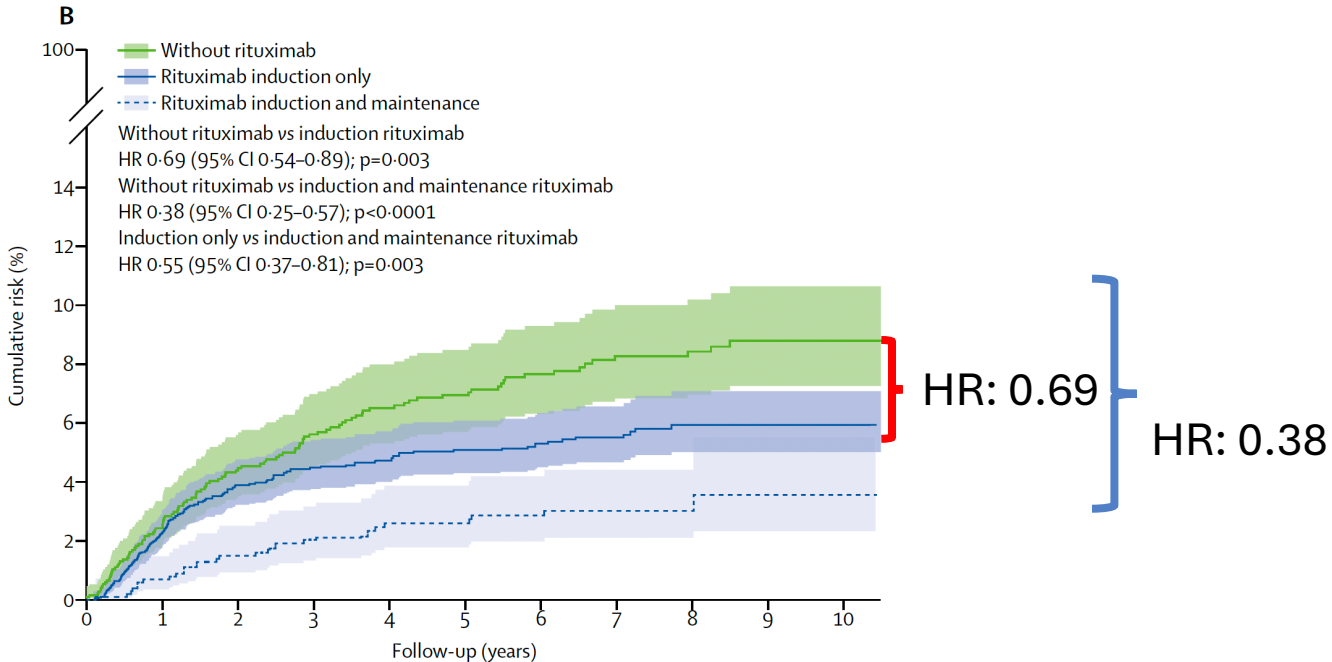
LF Baja Carga Tumoral – ¿Cómo impacta la estrategia inicial en el riesgo de transformación?



ARISTOTLE CONSORTIUM

N= 8116

Incid Acum transformacion (10@): 7.7%



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

Incidencia de Transformacion 5@ y 10@

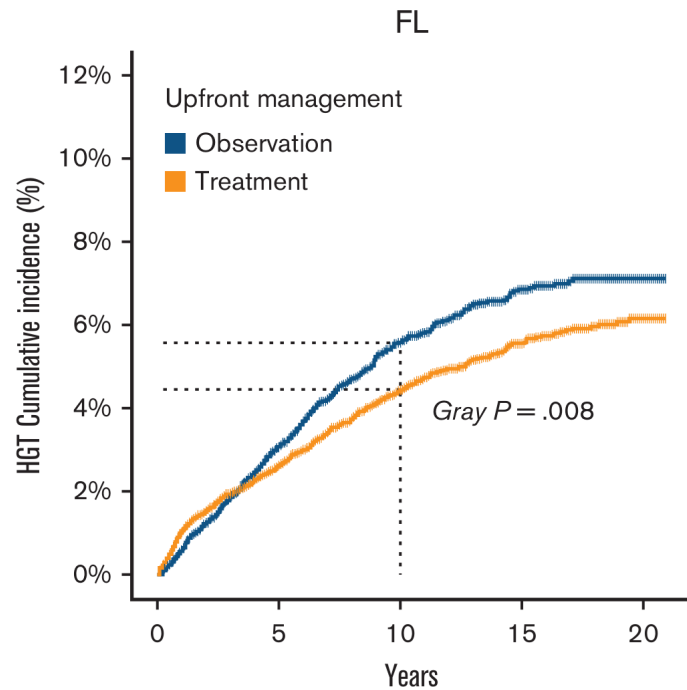
- C/ Tto R: 4.4% / 5.2%
 - S/Ttto R: 6.9% / 8.7%
- HR 0.75

FLIPI 2 – 5 y LF Grado 3^a variables asociadas a riesgo transformacion

LF Baja Carga Tumoral – ¿Cómo impacta la estrategia inicial en el riesgo de transformación?

Estudio retrospectivo multicéntrico USA
N= 23384 LF (Gdo 1-2) SEER
 2010 - 2020

Inc Acum transformación 10@ : **4.87%**
 Tiempo: **4.5 a**



MAV para riesgo de transformación

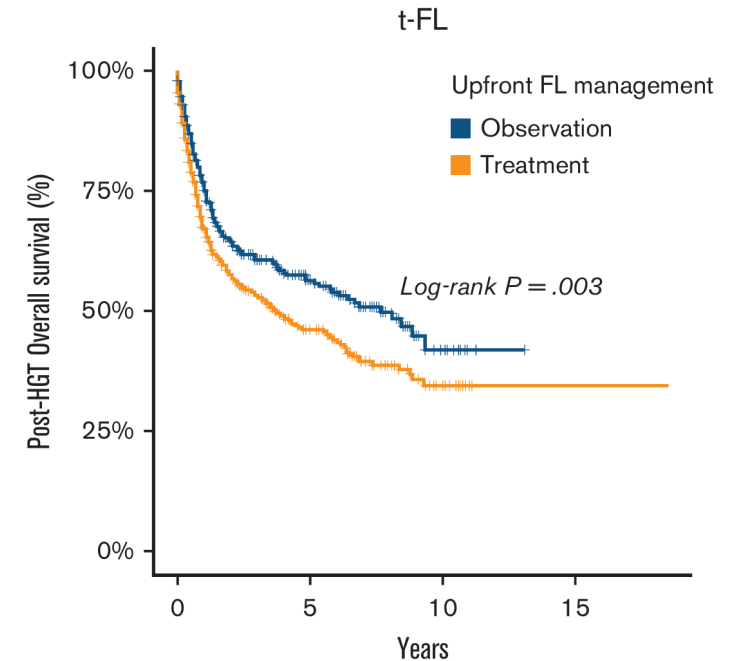
Variable	HR [95% IC]	p
Edad >=60	1.15 [1.02-1.30]	=.02
Masculino	1.46 [1.29-1.66]	<.001
Est III y IV	1.60 [1.40-1.82]	<.001
Observación	1.23 [1.09-1.40]	=.001

MAV para supervivencia global

Variable	HR [95% IC]	p
Transf FL	4.22 [3.83 - 4.65]	<.001

NO ≠ SG

Sobrevida global post transformacion



	At Risk(Events)	0	5	10	15
Observation	428(0)	96(157)	10(170)	0(170)	
Treatment	557(0)	124(259)	20(278)	1(278)	

	At Risk	0	5	10	15	20
Observation	9529	5310	2602	971	93	
Treatment	13855	8437	4522	1762	206	

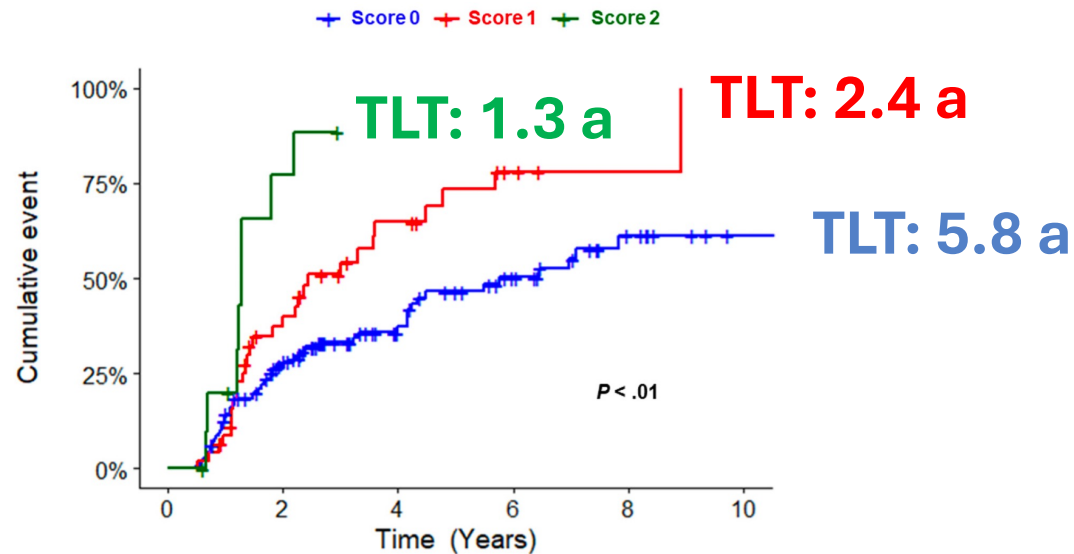
LF Baja Carga Tumoral – LF con Baja Carga Tumoral con Factores de riesgo

La LDH, el número de áreas nodales, el compromiso extranodal se asocian a menor tiempo al inicio de tratamiento

Estudio retrospectivo multicéntrico Francés
 N= 201 LF BCT (gdo 1-3a) bajo estrategia WW 2010 - 2020

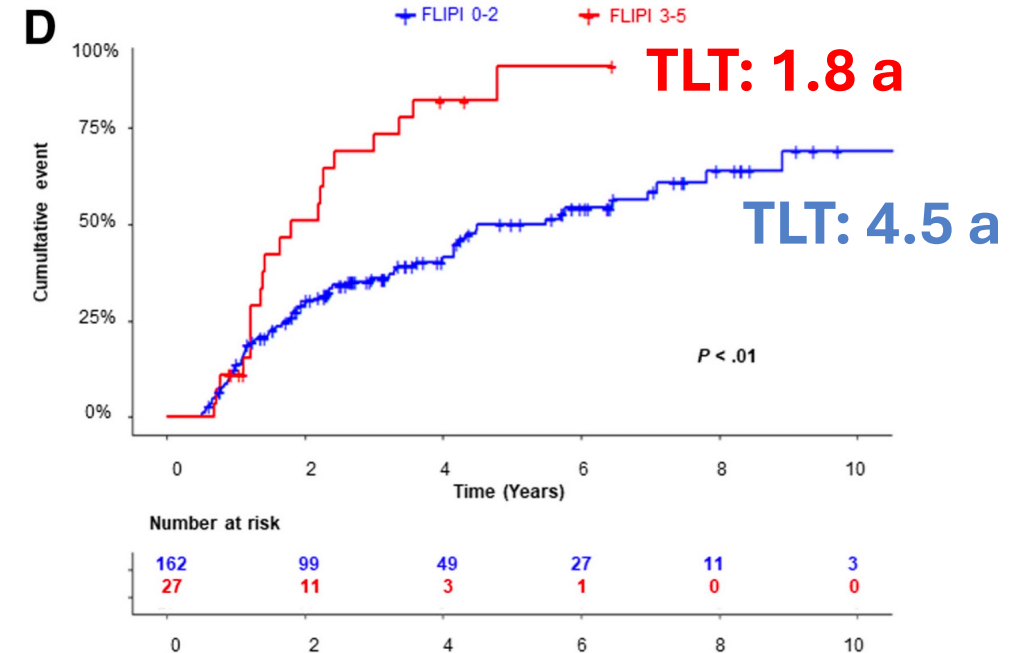
Tiempo al inicio Tto (cohorte): **4.2 a**

Tiempo al inicio de tratamiento para linfoma según FR



Factor de Riesgo	HR [95% IC], p
LDH elevada (> ULN)	2.2 [1.1-4.3], =0.02
> 4 áreas ganglionares	1.7 [1.1-2.8], =0.02
Comp. Extranodal ≥ 2	2.7 [1.2-5.7], =0.01

Tiempo al inicio de tratamiento para linfoma según FLIPI AR vs No



LF Baja Carga Tumoral – LF con Baja Carga Tumoral con Factores de riesgo

El grado histológico pareciera discriminar un grupo de pacientes con peores resultados con estrategia WW

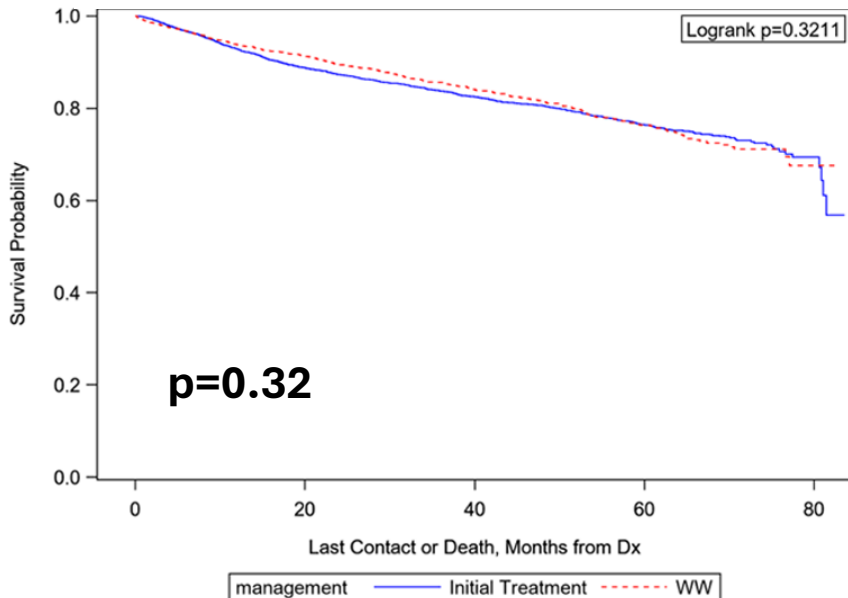
Estudio retrospectivo (2011-2016)

N= 14417 LF BCT (gdo 1-3), est III/IV bajo estrategia WW o Tto inmediato

LF gdo 1-2 (Tto inmediato) N= 7555

LF gdo 1-2 (WW) N= 3200

Sobrevida Global según estrategia inicial (LF gdo 1-2)



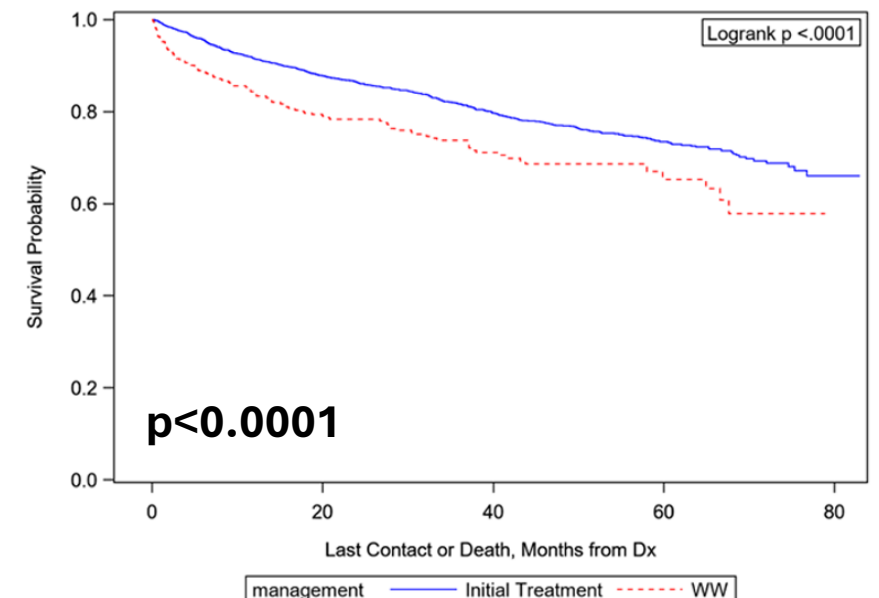
Análisis Multivariado (SG)

- WW (Gdo 3) **HR 1.43** [1.14 - 1.82]; p=0.002

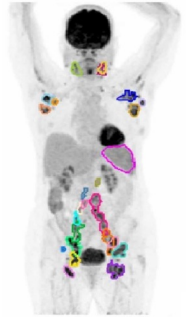
LF gdo 3 (Tto inmediato) N= 3205

LF gdo 3 (WW) N= 457

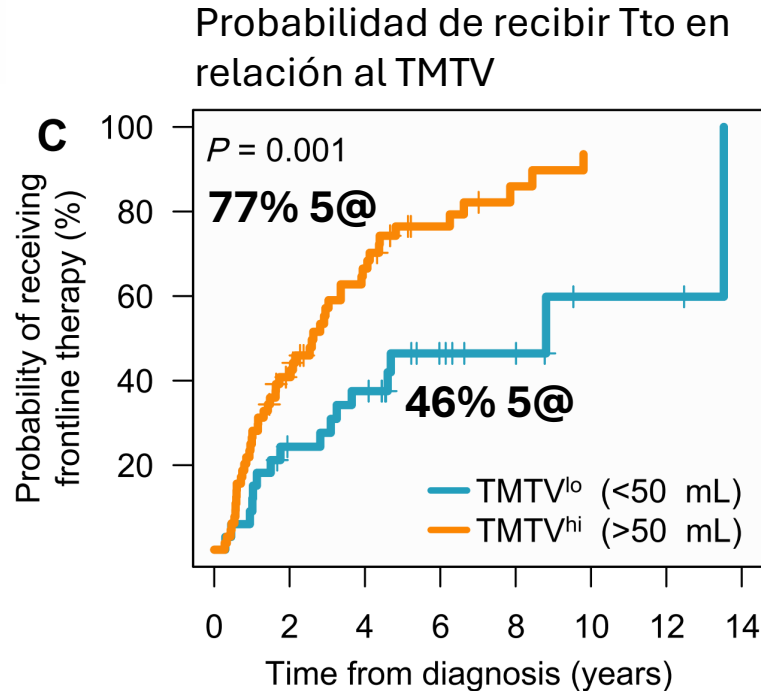
Sobrevida Global según estrategia inicial (LF gdo 3)



LF Baja Carga Tumoral – LF con Baja Carga Tumoral con Factores de riesgo



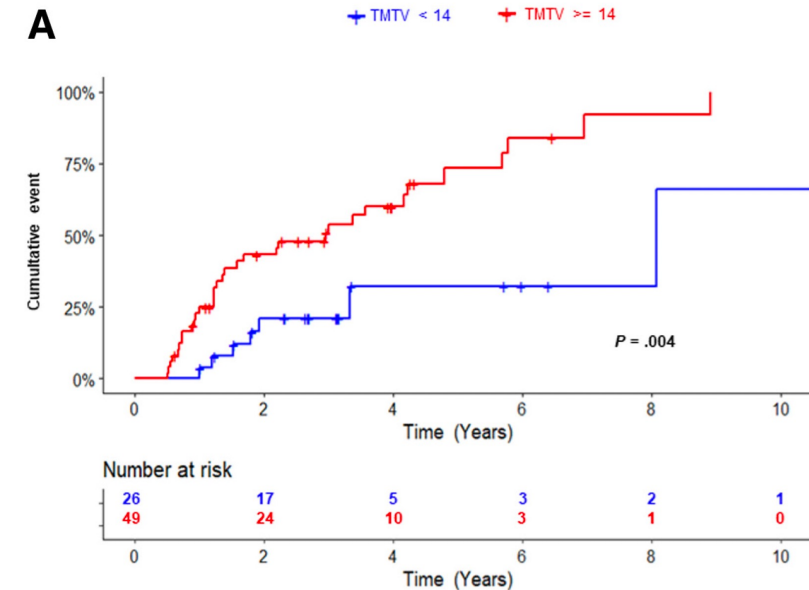
El uso de parámetros metabólicos semicuantitativos por PET/TC predicen la duración de la observación en pacientes con LF BCT



TTFT TMTV (>50 ml): 2.6 a
TMTV (<50 ml): 8.8 a

TMTV (>50 ml) HR 2.09; p=0.017 (TTFT)
OR 4.29; p=0.0067 (inicio tto)

Mozas P et al. Hematological Oncology 2024,e3235



TMTV (>= 14) HR 3.4 [1.2 – 9.6]; p=0.02 (TLT)

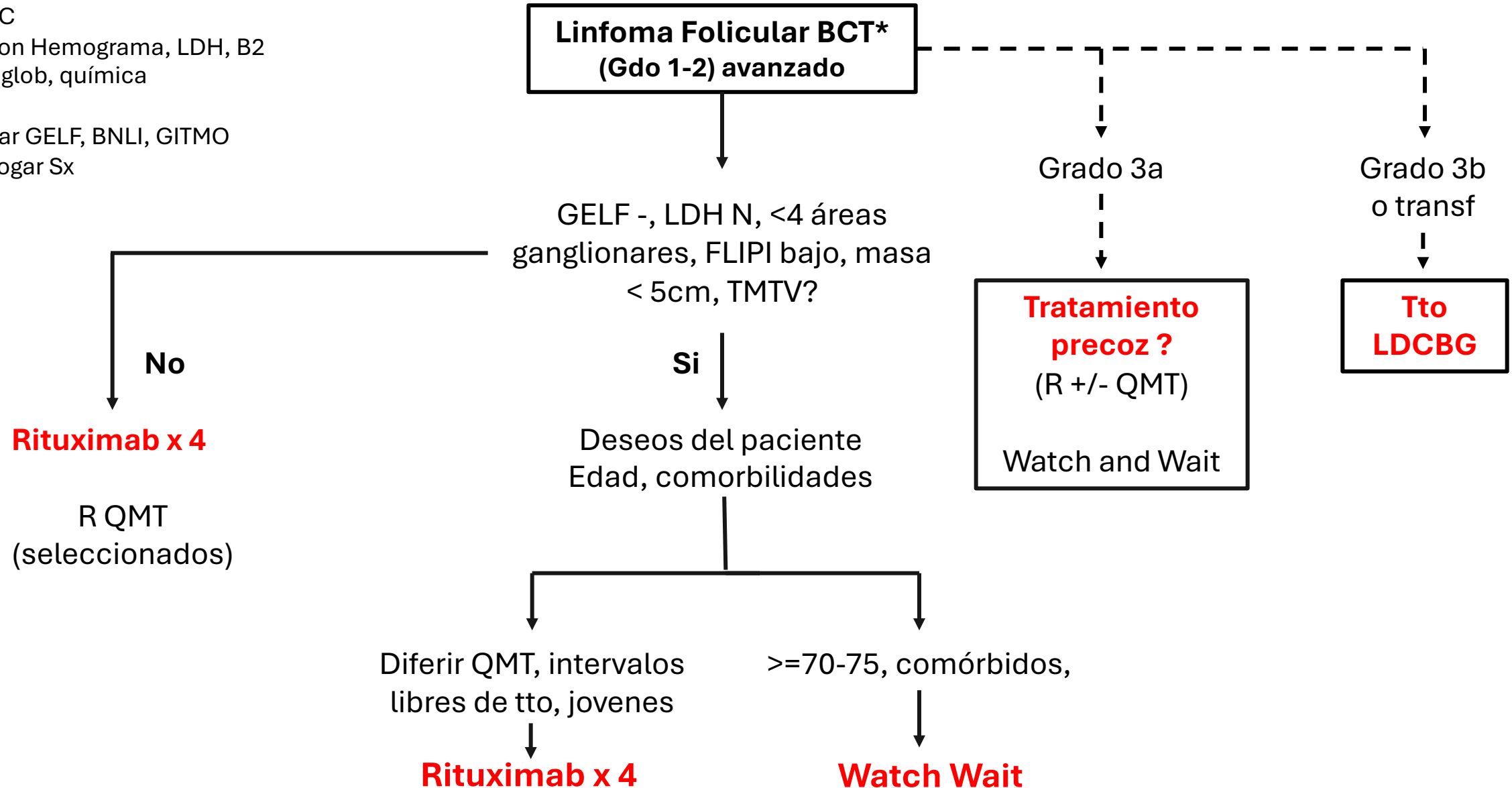
Ajustado por LDH, SDmax, comp extranodal, números de áreas ganglionares

Rodier C et al. Hemasphere 2023;7(5)

LF Baja Carga Tumoral – Propuesta de algoritmo de manejo

*Realizar:

- PET/TC
- Lab con Hemograma, LDH, B2 microglob, química
- FSP
- Evaluar GELF, BNLI, GITMO
- Interrogar Sx



LF Baja Carga Tumoral – Conclusiones

- ***‘One size doesn’t fit all’***

El manejo debe ser individualizado, tomando en consideración características del paciente, biológicas de la enfermedad, los deseos y objetivos perseguidos.

- ***Se requieren mejores herramientas para la correcta selección de la estrategia***

La incorporación de variables clínicas, laboratorio y metabólicas permitirán seleccionar adecuadamente al paciente que más se beneficiará de una u otra estrategia

- ***‘Si no nos animamos a observar algunos pacientes, de seguro sobretrataremos a muchos’ (dixit Carla Casulo M.D)***

Observar a los pacientes asintomáticos, realmente de ‘buen pronóstico’, comórbidos. Excelentes resultados, diferir tratamiento ‘para cuando realmente lo necesiten’. **SIN IMPACTO NEGATIVO EN SOBREVIDA, RESPUESTA AL SEGUNDO TRATAMIENTO**

- ***El tratamiento precoz permite extender los periodos libres de tratamiento y retrasar la necesidad de quimioterapia***

Si objetivo es tiempo libre de tratamiento; pacientes con algún factor de riesgo?, jóvenes, deseos, ansiedad

LF Baja Carga Tumoral –

La paciente manifestó que se retiraba en dos años y que **no quería tener que lidiar con quimioterapia de manera precoz.**

Rituximab x 4 dosis, sin Mtto

Sin toxicidades

Logra RC (PET/TC)

Cumplio 1 año libre de enfermedad. Asintomatica, vida normal





Jtrucco@cas.austral.edu.ar



HOSPITAL UNIVERSITARIO
AUSTRAL



GATMO-TC
Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular

