

# Trabajo Fin de Grado

“Estudio retrospectivo de revisión sobre el linfoma folicular en el Hospital Universitario de Canarias”

Autores: Silvia Jade Cáceres Barrera

Hugo González González

Tutores: Marta Llanos Muñoz.

Braulio Marín Calero

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Servicio de Oncología. Hospital Universitario de Canarias.

## **ÍNDICE**

- 1. Resumen**
- 2. Abstract**
- 3. Palabras clave**
- 4. Introducción**
  - 3.1 Generalidades y epidemiología**
  - 3.2 Patogenia**
  - 3.3 Características clínicas**
  - 3.4 Histopatología**
  - 3.5 Estudio de extensión y estadificación**
  - 3.6 Pronóstico**
  - 3.7 Tratamiento**
    - **Inducción**
    - **Mantenimiento**
  - 3.8 Linfoma Folicular Refractario**
    - **Tratamiento de las recaídas precoces**
    - **Tratamiento de las recaídas tardías**
- 5. Hipótesis de trabajo y objetivos**
- 6. Material y métodos**
  - 5.1 Diseño del estudio**
  - 5.2 Sujetos del estudio**
  - 5.3 Ámbito del estudio**
  - 5.4 Definiciones**
  - 5.5 Variables del estudio**
  - 5.6 Recogida de datos**
  - 5.7 Análisis estadístico de datos**
- 7. Resultados**
- 8. Discusión**
- 9. Conclusiones**
- 10. ¿Qué he aprendido durante este TFG?**
- 11. Bibliografía**

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El linfoma folicular es el segundo tipo de linfoma B más frecuente a nivel mundial. Es de curso indolente y su supervivencia global es de alrededor de 8-10 años. Son frecuentes las múltiples recaídas. Realizaremos un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el que revisaremos los principales factores pronósticos que afectan a esta patología.

**Objetivos:** conocer las principales variables epidemiológicas que definen a los pacientes diagnosticados de linfoma folicular. Estudiar los patrones de supervivencia tanto global como libre de enfermedad en función de las características tumorales y del paciente. Elaborar una base de datos para estimar la influencia de los factores pronósticos en la supervivencia del paciente (grado del linfoma, edad general del paciente, niveles de hemoglobina, estadio de Ann Arbor, afectación de médula ósea, FLIPI y localización extraganglionar entre otros).

**Material y métodos:** se ha revisado una muestra de 30 pacientes, elegida a través del registro de pacientes con linfomas del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Canarias. Todos ellos diagnosticados entre 01/2013 y 12/2018 (n=30). Tomaremos los resúmenes del evolutivo clínico de dichos pacientes, previamente editados por el tutor.

**Resultados:** Los niveles bajos de hemoglobina (<12 g/dL) y la presencia de masa voluminosa al diagnóstico suponen los factores predictores más significativos en términos de disminución supervivencia global, siendo una respuesta metabólica completa tras la primera quimioterapia el mejor factor en lo que respecta a mayor supervivencia. Además, niveles normales de Hb se correlacionan con un menor grado histológico al diagnóstico. El sexo es un marcador de riesgo para la presencia de enfermedad extraganglionar al diagnóstico.

**Conclusiones:** En pacientes diagnosticados de linfoma folicular, los niveles de hemoglobina y presencia de masa voluminosa son los factores que más afectarán negativamente a su supervivencia. No se demostraron diferencias entre los diferentes regímenes de tratamientos en términos de supervivencia.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Follicular lymphoma is the second most common type of B lymphoma worldwide. The disease shows a benign or indolent course and survival around 8-10 years. Multiple relapses are frequent. This is an observational, descriptive and retrospective study.

**Objectives:** The primary study objectives are to identify the main epidemiological variables that represent patients diagnosed with follicular lymphoma. To study both global and disease-free survival patterns based on tumor and patient features. To develop a database to estimate the influence of prognostic factors on patient survival (lymphoma grade, general age of the patient, hemoglobin levels, Ann Arbor stage, bone marrow involvement, FLIPI and extranodal location among others).

**Material and methods:** a sample of 30 patients from the Hospital Universitario de Canarias Medical Oncology Service's registry was analyzed. All of them diagnosed between 01/2013 and 12/2018 (n=30). Abstracts of the clinical progression of these patients, beforehand edited by the tutor, will be taken.

**Results:** Low haemoglobin levels (<12 g / dL) and the presence of a bulky mass at diagnosis are the most meaningful predictors in terms of reduced survival. Besides, a complete metabolic response after the first chemotherapy is the greatest agent in regard to longer survival. Furthermore, normal Hb levels correlate with a low histological grade at diagnosis. Sex is a risk marker for the presence of extranodal disease at diagnosis.

**Conclusion:** In patients diagnosed with follicular lymphoma, haemoglobin levels and the presence of a bulky mass are the most powerful factors that will influence their survival. No differences were found between the treatments in terms of survival.

## 3. PALABRAS CLAVE

Linfoma folicular, pronóstico, linfoma no hodgkin.

## 4. INTRODUCCIÓN. JUSTIFICACIÓN

### 4.1 Generalidades y epidemiología

El cáncer representa una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, habiendo aumentado su incidencia global hasta 18 millones de nuevos casos diagnosticados en 2018. Se estima que este número aumente en las próximas décadas hasta 29,5 millones en el año 2049<sup>1</sup>.

En España, la incidencia del cáncer ha aumentado en las últimas décadas, probablemente debido a factores como el envejecimiento de la población y cambios en los hábitos de vida (sedentarismo, dieta, entre otros). A pesar de ello, en los últimos años se ha observado una

estabilización de la incidencia en varones y un aumento en mujeres. Se estima que se alcanzarán 255.394 casos nuevos en 2020<sup>2</sup>. Según el último informe del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2018 los tumores representaron la segunda causa de muerte en España (112.714 fallecidos)<sup>3</sup>.

Según el INE, la tasa de morbilidad hospitalaria en España de los tumores linfoides y de órganos hematopoyéticos (excepto leucemias) fue de 992 en 2017, registrándose en 2018 4954 fallecidos por esta causa<sup>3</sup>.

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de procesos malignos linfoides con muchas diferencias en su presentación clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento. Desde la década de 1970, la incidencia del LNH se ha duplicado por razones aún desconocidas<sup>4</sup>. Representan el 2,8% de los nuevos diagnósticos, estimándose en España en el año 2020 el hallazgo de 9188 nuevos casos (incidencia similar en ambos sexos)<sup>2</sup>.

Dentro de los linfomas no Hodgkin, el linfoma folicular (LH) es uno de los tipos más frecuentes. Representa el 20-30% de todos los LNH y es el segundo más común después del linfoma difuso de células B grandes. Comprende cerca del 80% de los LNH indolentes, que se definen como aquellos linfomas con largas supervivencias, incluso sin tratamiento. Su incidencia global es desconocida, pero en Europa se estima un número aproximado de 2,18 casos por 100.000 habitantes/año<sup>4</sup>.

Las cifras varían según la etnia, afectando más a la raza caucásica y no se ve influenciada por el sexo. Se suele presentar con mayor frecuencia en individuos de mediana edad y ancianos con una edad media de diagnóstico de 65 años. Son raros en la tercera y cuarta década y excepcionales en niños y adolescentes.

#### **4. 2 Patogenia**

El linfoma folicular se asocia a la translocación (14;18) en la que se yuxtaponen el locus IgH (Cr. 14) y el locus BCL 2 (Cr.18) creando el gen de fusión BCL 2-IgH<sup>5</sup>. Esta mutación se produce en las células B inmaduras en la médula ósea. Esta alteración genética se encuentra en el 70-90% de los linfomas foliculares pero no se considera patognomónica, ya que también puede estar presente en sujetos fumadores sanos<sup>6</sup>.

Esto conlleva una sobreexpresión de la proteína BCL 2, un agente antiapoptótico que se localiza en la membrana mitocondrial externa, en el citoplasma y en el retículo endoplasmático. Se encarga de evitar la salida al citosol de proteínas mitocondriales inductoras de la muerte celular como el citocromo c<sup>5</sup>.

Las células que sobreexpresan esta proteína se desplazan hacia el tejido linfóide secundario y presentarán una supervivencia alargada con respecto a las células no mutadas<sup>7</sup>.

En el 90% de los linfomas foliculares se encuentran mutaciones en el gen *MLL2* (codifica a una histona metiltransferasa que regula la expresión génica). Este hallazgo sugiere la importancia de las alteraciones epigenéticas en el LF aunque aún no se ha establecido la relevancia funcional de esta mutación en concreto<sup>5</sup>.

No se ha demostrado la implicación directa de factores microbianos en el desarrollo de linfoma folicular, aunque se ha observado un aumento de la incidencia de LNH en pacientes VHB, VHC y VIH positivos<sup>7</sup>.

### **4.3 Características clínicas**

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con LF, por lo general, debutan con adenopatías periféricas (cervicales, axilares, inguinales...), indoloras, de larga evolución (años). Con frecuencia el paciente puede referir periodos en los que las adenopatías han crecido y regresado espontáneamente. Es habitual la afectación simétrica de los grupos ganglionares. Es frecuente la afectación hiliar y mediastínica pero muy rara la presencia de grandes masas en el mediastino, la afectación del sistema nervioso central y otros órganos. La mayoría de los pacientes (70-85%) se presentan en una etapa avanzada de la enfermedad, pero sólo el 20% presentará síntomas B (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna). Es frecuente que durante la estadificación se encuentre afectación hepática (50%), esplénica (40%) o de médula ósea (60-80%)<sup>4</sup>.

No existen características analíticas típicas del LF, ya que menos del 25% de los pacientes presentan un aumento de LDH (lactato deshidrogenasa) o citopenias en sangre periférica<sup>4</sup>.

La supervivencia media se extiende de 8 a 10 años. Aunque se considera que la quimioterapia no modifica la historia natural de la enfermedad, hay estudios que demuestran que hay una mejoría en la supervivencia de personas tratadas con terapias basadas en anticuerpos monoclonales<sup>12 16</sup>. Son muy frecuentes las recaídas en estos pacientes y rara vez se alcanza la curación.

### **4.4 Histopatología**

Como todos los LNH el diagnóstico de LF se establece por medio de una biopsia escisional. El análisis patológico muestra un infiltrado masivo compuesto por una mezcla de centrocitos (células pequeñas o irregulares) y centroblastos (células no hendidas grandes) en un patrón de crecimiento nodular, pero con notable formación de folículos y atenuación de las zonas del manto. Este linfoma rara vez se presenta como un infiltrado difuso. Las células neoplásicas expresan CD19, CD20 y CD79a, además de antígenos de centro germinal, CD10 y bcl-6. Por lo general no se presenta CD5 en el LF, lo que lo distingue de la leucemia linfocítica crónica. La tinción citoplasmática de las células neoplásicas del centro folicular es fuertemente positiva para bcl-2. Cuando está afectada la médula ósea, muestra acumulaciones linfoides paratrabeculares<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista histológico, se divide en una escala de I a III en base al número de centroblastos en la biopsia.

- Grado 1: predominio de centrocitos, de 0 a 5 centroblastos por campo de gran aumento.

- Grado 2: predominio de centrocitos, de 6 a 15 centroblastos por campo de gran aumento.
- Grado 3: predominio de centroblastos, más de 15 centroblastos por campo de gran aumento.
  - Grado 3a: centroblastos abundantes con presencia de centrocitos.
  - Grado 3b: infiltrado compuesto enteramente por centroblastos e inmunoblastos, sin centrocitos.

<b>Grado</b>	<b>Predominio</b>	<b>Centroblastos por campo</b>
G1	Centrocitos	0-5
G2	Centrocitos	6-15
G3	Centroblastos	>15

*Tabla 1. Grados histológicos en el Linfoma Folicular. Elaboración Propia<sup>4</sup>*

El LF grado 3 tiene un curso clínico más parecido al linfoma difuso de células grandes B y, por lo general, responde a esquemas de poliquimioterapia como el R-CHOP con remisiones duraderas. Algunas evidencias también sugieren que los pacientes con LF grado 2 pueden alcanzar una remisión prolongada con intentos de terapia curativa, pero esto no constituye un hallazgo universal<sup>8</sup>.

#### **4.5 Estudio de extensión y estadificación**

Para la correcta estadificación de los pacientes con LF se debe llevar a cabo una anamnesis y una exploración física adecuada, haciendo una valoración sistematizada del estado general del paciente usando la escala de The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Los estudios analíticos recomendados incluyen:

- Recuento completo de células sanguíneas, con examen del frotis de sangre periférica.
- Bioquímica con pruebas de función renal y hepática.
- Determinación de ácido úrico, LDH y  $\beta$ 2-microglobulina que permiten medir de forma indirecta la carga tumoral y tienen significado pronóstico.
- Realización de una cuantificación de las inmunoglobulinas plasmáticas y de su patrón inmunoeléctroforético, así como el estudio de subpoblaciones linfocitarias.
- Serología de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), pues según algunos estudios, algo más del 10% de los casos nuevos de LNH diagnosticados aparecen en pacientes VIH positivos<sup>4 7</sup>.
- Serología de VHB (Virus de Hepatitis B) y VHC (Virus de Hepatitis C), por su alta incidencia en estos pacientes, y su posible relación con el desarrollo de LNH. Además, la reactivación del VHB durante el tratamiento de quimioterapia puede ser, aún con tratamiento adecuado, una causa importante de mortalidad<sup>7</sup>.

Las pruebas de imagen más utilizadas son la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la PET/TAC (Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Axial Computerizada) que sirven para el diagnóstico, la estadificación o la valoración al final del tratamiento. También se realiza biopsia y aspirado de médula ósea para determinar si existe infiltración de este órgano<sup>9</sup>.

Para su estadificación utilizamos la clasificación Ann Arbor que tiene en cuenta los territorios ganglionares afectados, la presencia de síntomas B, de afectación de médula ósea y de territorios extraganglionares.

#### 4.6 Pronóstico

El pronóstico puede ser estratificado de acuerdo con el *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI). La clasificación FLIPI se definió de un conjunto retrospectivo de más de 4000 pacientes con LF y se establecieron cinco factores pronósticos adversos: edad >60 años, estadio III/IV, nivel sérico de LDH elevado, Hb <12g/dl y >4 áreas ganglionares comprometidas. Si a cada factor se le asigna un punto, se pueden identificar tres grupos de riesgo que correlacionan con supervivencia de 5 y 10 años. Mientras que la puntuación FLIPI permite cierta predicción del pronóstico no aporta indicaciones firmes para el tratamiento<sup>4</sup>.

Los pacientes con LF tienen un riesgo (5-7% anual) de transformación en un LNH más agresivo<sup>4</sup>, con más frecuencia al linfoma difuso de célula B grande (LDCBG). Este proceso suele ir precedido por masas que se agrandan con rapidez, la aparición de síntomas sistémicos y la rápida elevación de LDH. El LDCBG resultante de un LF que ya recibió tratamiento es más refractario a la nueva terapéutica que un LDCBG de novo<sup>4</sup>.

FLIPI	Supervivencia a 10 años
Bajo riesgo (1 punto)	71 %
Riesgo intermedio (2 puntos)	51 %
Alto riesgo (3 o más puntos)	36 %

**Tabla 2. Relación entre FLIPI y supervivencia a 10 años.** Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. Volumen 2. 19th ed. McGraw hill Education; 2015.

#### 4.7 Tratamiento

El 15% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad son potencialmente curables con radioterapia local.<sup>11</sup>

El tratamiento en estadios avanzados dependerá del grado histológico, presencia de síntomas y signos de afectación orgánica, de tal forma que en pacientes asintomáticos se prefiere una vigilancia activa (o rituximab en monoterapia en su defecto<sup>13</sup>) antes que un tratamiento inmediato. En cambio, los pacientes en estadio III/IV con síntomas locales, compromiso de la función orgánica, síntomas B, enfermedad extraganglionar sintomática y citopenias son claros candidato al tratamiento quimioterápico<sup>11</sup>.



Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta las comorbilidades del paciente. Un ejemplo es el caso de pacientes con hepatitis C asintomáticos, donde está indicado el tratamiento inicial del VHC y posteriormente el tratamiento del linfoma folicular.

## **Inducción**

Ante un linfoma folicular sintomático en estadio avanzado la elección de un régimen quimioterápico u otro dependerá fundamentalmente del grado histológico:

- En caso de linfoma de alto grado (grado 3b o 3a con presentación clínica agresiva) se prefiere utilizar R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + clorhidrato de doxorubicina + sulfato de vincristina + prednisona)<sup>11 12</sup>.
- En caso de linfoma de bajo grado (grado 1,2 o 3a sin presentación clínica agresiva) se utiliza la combinación de bendamustina + rituximab. Este régimen presenta menos toxicidad que R-CHOP<sup>11 12</sup>.

Otros regímenes de tratamiento disponibles y menos utilizados son<sup>11</sup>:

- R-CVP (rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona). Se usa en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca.
- Lenalidomida + rituximab. Indicado como terapia de segunda línea.
- Rituximab en monoterapia. Se utiliza en pacientes con comorbilidades que no puedan soportar otros regímenes más agresivos. La dosis es de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante cuatro semanas pudiendo ampliar a 1 dosis cada 2 meses<sup>13</sup>.

El Obinutuzumab (anti CD20) se puede usar como sustituto del Rituximab en las líneas anteriores<sup>14 15</sup>. El estudio GALLIUM comparó la terapia basada en obinutuzumab y rituximab. En él, se observaron porcentajes de respuesta y respuesta completa similares con mejor supervivencia libre de enfermedad y aumento de efectos adversos del obinutuzumab<sup>11</sup>.

Tras el tratamiento, los pacientes deberán ser evaluados mediante estudios de imagen como PET/TC, además de una correcta exploración física.

## **Mantenimiento**

La terapia de mantenimiento tiene como objetivo evitar la progresión de la enfermedad, siendo el Rituximab (anti-CD20) de elección, puesto que aumenta el tiempo libre de enfermedad aunque no tiene impacto sobre la supervivencia<sup>16</sup>. El Rituximab se deberá administrar cada 2 meses por un máximo de 2 años<sup>11</sup>. Los efectos adversos de la administración de Rituximab son, por orden de frecuencia: reacciones por infusión, infecciones por inmunosupresión, reactivación de la hepatitis B, infección por virus JC.

### **4.8 Linfoma folicular refractario**

Alrededor del 60-80% de los linfomas foliculares (LF) tratados tendrán una respuesta completa al tratamiento, sin embargo, la mayoría de los pacientes sufrirán una recaída, y un 10% serán

refractarios al régimen inicial<sup>17</sup>. El mejor predictor de la agresividad tumoral es el tiempo de remisión del tumor post-tratamiento, quedando la escala FLIPI en un segundo plano<sup>18</sup>.

La evaluación de la recidiva o refractariedad al tratamiento consta de tres fases<sup>17</sup>:

- La sospecha clínica es una parte importante de la evaluación; destacando el aumento de linfadenopatías, infiltración de áreas extraganglionares, síntomas sistémicos, aumento de LDH e hipercalcemia.
- Se debe descartar transformación mediante PET/TC, biopsia del ganglio de mayor actividad e incluso biopsia de médula en casos de citopenias de origen desconocido.
- Reconocer el fallo precoz del tratamiento. Se define como todo paciente con LF que progresa tras 24 meses con terapias de primera línea (Bendamustina + Rituximab, R-CHOP o R-CVP) o tras 12 meses con rituximab en monoterapia.

### **Tratamiento de las recaídas precoces**

Las recaídas precoces, como se comentó anteriormente, son las que ocurren en un plazo inferior a 24 meses tras tratamiento con quimio-inmunoterapia o inferior a 12 meses tras tratamiento con rituximab.

En este tipo de pacientes se debe determinar si es o no candidato a trasplante autólogo de médula ósea<sup>17</sup>:

- Pacientes candidatos al trasplante autólogo de MO. El objetivo de estos pacientes es conseguir una remisión completa<sup>9</sup>. En aquellos que no la consiguen, se debe considerar el uso de otros agentes o radioinmunoterapia.
- Pacientes no candidatos a trasplante autólogo de MO. Se debe tratar con otros regímenes distintos al tratamiento de inducción:
  - Lenalidomida + anti CD20 (rituximab o obinutuzumab)<sup>19 20</sup>. Se recomienda el uso concomitante de aspirina por el riesgo de tromboembolismo.
  - Idelalisib (inhibidor de la PI3K delta), copanlisib (Inhibidor de la PI3K alfa y delta) y duvelisib (Inhibidor de la PI3K gamma y delta)<sup>17</sup>. Se recomienda la profilaxis del P. Jirovecii y de reactivación de CMV.
  - Radioinmunoterapia<sup>17</sup>. Consiste en la administración de anticuerpos monoclonales y radioisótopos. No es una técnica comúnmente utilizada por la complejidad técnica. Su efecto adverso más frecuente son la citopenias.

### **Tratamiento en recaídas tardías**

Existe una amplia variedad de opciones de tratamiento de los LF refractarios, el tratamiento dependerá del estado general (EG) de pacientes. En aquellos con un EG alto o con comorbilidades, se prefiere el uso de Rituximab solo, y en aquellos con un EG bajo, se recomienda Obinutuzumab, quimioinmunoterapia o lenalidomida<sup>19</sup>.

En estos últimos, el régimen de quimioinmunoterapia elegido dependerá del tratamiento de primera línea. Si previamente se trató con bendamustina se tratará con CHOP o CVP y viceversa; si el paciente no recibió quimioinmunoterapia previa, se elegirá CVP<sup>17</sup>.

Algunos autores recomiendan usar terapias de mantenimiento con anti CD20 (obinutuzumab o rituximab) por un máximo de 2 años ya que se ha observado un aumento en la supervivencia libre de progresión, pero no en la supervivencia global<sup>17 19 20</sup>. Un aspecto a tener en cuenta durante el uso de estos agentes en mantenimiento es que no se recomienda si la recaída ocurrió mientras recibía anti CD20 como terapia de mantenimiento, sin embargo, si el paciente presentó la recaída durante la inducción con rituximab, se puede tratar con obinutuzumab de mantenimiento. No existen evidencias de que sea efectivo el tratamiento con rituximab tras haber recaído con obinutuzumab.

Por último, para pacientes con múltiples recaídas se reserva el uso de agentes nuevos como idelalisib o copanlisib<sup>17</sup>.

## **5. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

Los estudios realizados hasta la fecha concluyen la importancia de ciertos factores en el pronóstico de los pacientes afectados por linfoma folicular. Este estudio está diseñado para evaluar la hipótesis de que dichos factores (grado histológico del linfoma, edad del paciente, FLIPI, estadio de Ann Arbor, entre otros) unidos al régimen terapéutico empleado, afectan a la supervivencia y al pronóstico de los pacientes diagnosticados de linfoma folicular.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la influencia de diferentes factores pronósticos y regímenes de tratamiento en la supervivencia de los pacientes con linfoma folicular del HUC. También, se examinará la distribución epidemiológica de los pacientes afectados en nuestro hospital.

Para ello se deberá elaborar una base de datos incluyendo tanto datos epidemiológicos, clínicos y analíticos de los pacientes para valorar si la presencia o no de cada factor impacta en la supervivencia.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1. Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico.

### **6.2 Sujetos del estudio**

#### **Criterios de inclusión**

Se incluirá a todos los pacientes mayores de 18 años, con linfoma folicular que hayan recibido tratamiento sistémico en el Servicio de Oncología Médica entre el 01/2013. y el 12/2018

## **Criterios de exclusión**

Se excluirá a los pacientes de los que no se disponga de análisis anatomopatológico del tumor en el Hospital Universitario de Canarias.

## **6.3 Ámbito del estudio**

El Servicio de Oncología Médica y Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, situado en La Laguna (Tenerife).

## **6.4 Definiciones**

### **Estadificación de Ann-Arbor-Cotswolds**

- **Estadio I:** afectación de una única área ganglionar o estructura linfoide
- **Estadio II:** afectación de dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma
- **Estadio III:** afectación de áreas ganglionares a ambos lados del diafragma.
  - III1:** Limitado al abdomen superior (ganglios esplénicos, celíacos o portales)
  - III2:** Limitado al abdomen inferior (ganglios paraaórtico, iliacos, mesentérico)
- **Estadio IV:** Afectación difusa de uno o más órganos extralinfáticos
- **A:** ausencia de síntomas B
- **B:** Presencia de síntomas B
- **X:** enfermedad voluminosa (bulky): masa > 10 cm o ensanchamiento mediastínico que ocupe más de 1/3 del diámetro intratorácico medido a nivel de T5-6
- **E:** afectación de un único sitio extraganglionar contiguo o próximo a la localización nodal conocida

### **ECOG/OMS**

- **Grado 0:** Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
- **Grado 1:** Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
- **Grado 2:** Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
- **Grado 3:** Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto
- **Grado 4:** Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
- **Grado 5:** Muerte

**Síntomas B:** Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos

### **Criterios de respuesta al tratamiento según International Working Group (IWG)**

- **Respuesta completa.** Requiere que se cumplan los siguientes criterios:

- Desaparición completa de toda evidencia clínica de enfermedad detectable y de los síntomas relacionados con la enfermedad que hubiera antes del tratamiento.
- Linfomas con avidéz típica para FDG: En los pacientes en los que no se disponía de PET previo al tratamiento o cuando ésta era positiva antes del tratamiento, se permite la presencia de masa residual postratamiento de cualquier tamaño, siempre que la PET postratamiento sea negativa.
- Linfomas con avidéz variable o desconocida para FDG: En pacientes sin PET antes del tratamiento, o cuando la PET pretratamiento era negativa, todos los ganglios linfáticos y masas nodales deberán haber regresado a tamaño normal por TAC ( $\leq 1,5$  cm en su diámetro mayor para los que eran  $> 1,5$  cm. antes del tratamiento). Los ganglios linfáticos previamente afectados y que tenían tamaño entre 1,1-1,5 cm. en su eje mayor y  $>1$  cm en su eje menor antes del tratamiento, deberán haber disminuido su eje menor a  $\leq 1$  cm después el tratamiento.
- Bazo y/o hígado: Si se consideraron aumentados de tamaño antes del tratamiento, mediante examen físico o TAC, tras el tratamiento no deberán ser palpables y tendrán un tamaño normal por técnicas de imagen; y los nódulos en relación con el linfoma deberán desaparecer tras el tratamiento. Sin embargo, la determinación de la afectación esplénica no es siempre posible de establecer ya que un bazo de tamaño normal puede todavía tener enfermedad linfomatosa, mientras que un bazo aumentado de tamaño puede ser debido a variación anatómica, volumen sanguíneo, uso de factores de crecimiento hematopoyético u otras causas distintas de linfoma.
- Desaparición de la infiltración de médula ósea tras el tratamiento. La muestra para la biopsia debe ser de calidad adecuada (mayor de 20 mm). Si el resultado del estudio no es concluyente por morfología deberá ser negativo por técnicas de inmunohistoquímica. Una muestra con resultado negativo por inmunohistoquímica pero con presencia de una pequeña población de linfocitos clonales por citometría de flujo, se considerará respuesta completa.
- **Respuesta parcial.** Requiere la presencia de todos los siguientes criterios:
  - Disminución de al menos un 50% en la suma del producto de los diámetros de hasta seis de los ganglios linfáticos o masas ganglionares dominantes. Estos ganglios o masas a estudiar se seleccionan en base a los siguientes criterios: ser claramente medibles en al menos 2 dimensiones perpendiculares; si fuera posible deberían ser de regiones diferentes del cuerpo; y deberán incluir los presentes en áreas retroperitoneal y mediastínica cuando estén afectadas.
  - No debe haber aumento de tamaño de otros ganglios, hígado o bazo.
  - Los nódulos esplénicos o hepáticos deben reducirse  $\geq 50\%$  en la suma del producto de sus diámetros. En caso de un nódulo único, se deberá reducir  $\geq 50\%$  en su diámetro transversal mayor.
  - Con la excepción de nódulos esplénicos o hepáticos, la afectación de otros órganos es generalmente valorable y no debe haber enfermedad medible.

- La valoración de la médula ósea es irrelevante para la determinación de respuesta parcial si fue positiva antes del tratamiento. Sin embargo, si fue positiva, se debería especificar el tipo celular. Los pacientes que alcanzan remisión completa clínica por los criterios anteriores, pero con persistencia de afectación morfológica en médula ósea se considera que alcanzan sólo respuesta parcial. Cuando la médula ósea estaba infiltrada antes del tratamiento y se alcanza remisión completa clínica pero no se reevalúa la médula ósea postratamiento, se considerarán en situación de remisión parcial.
- No evidencia de nuevo sitios de enfermedad.
- Linfomas con avidéz típica para FDG: En pacientes en que no se disponga de PET antes del tratamiento o si la PET era positiva antes del tratamiento, el resultado postratamiento debe ser positivo en al menos una localización previamente afectada.
- Linfomas con avidéz variable o no conocida para FDG: En pacientes en los que no se disponga de PET antes del tratamiento o en aquellos en que la PET era negativa, se utilizarán los criterios aplicables a la TAC. En pacientes con linfoma folicular o linfoma de células del manto, la PET sólo está indicada con una o como mucho dos masas o lesiones residuales que hayan disminuido más del 50% en la TAC; aquellos pacientes con más de dos lesiones residuales raramente tendrán PET negativa y deberían ser considerados respondedores parciales.
  
- **Enfermedad estable.** Se define por los siguientes criterios:
  - Cuando no alcanza criterios de remisión completa o remisión parcial, pero tampoco reúne los criterios de enfermedad en progresión (Fig. 3).
  - Linfomas con avidéz típica para FDG: PET positiva en localizaciones anteriormente afectadas pero sin aparición de nuevas áreas de enfermedad.
  - Linfomas con avidéz variable o no conocida para FDG: En pacientes en los que no se disponga de PET antes del tratamiento o en aquellos en que la PET era negativa, no debe haber cambios en el tamaño de las lesiones iniciales en la TAC postratamiento.
  
- **Recaída o progresión de la enfermedad.** Se definen por los siguientes criterios:
  - Aparición de cualquier nueva lesión >1,5 cm en alguno de sus ejes, durante o finalizado el tratamiento, incluso si otras lesiones han disminuido su tamaño. El aumento de la captación de FDG en una localización previamente no afectada, sólo se considerará recaída o progresión tras la confirmación con otra técnica. En pacientes sin historia previa de infiltración pulmonar por linfoma, la aparición de nuevos nódulos pulmonares por TAC sugiere generalmente benignidad. Por esto, una decisión de tratamiento no se debe realizar únicamente en base a la PET sin la confirmación histológica.
  - Incremento de al menos un 50% respecto a la suma de los productos de los diámetros, o en un ganglio sólo de forma aislada, o el tamaño de otras lesiones. Para considerar progresión de la enfermedad, un ganglio linfático con

un diámetro en su eje menor  $<1$  cm, debería aumentar  $\geq 50\%$  y hasta un tamaño de  $1,5 \times 1,5$  cm o  $>1,5$  cm en su eje mayor.

- Incremento de al menos un 50% en el diámetro mayor de cualquier ganglio único previamente identificado que fuera  $>1$  cm en su eje menor.
- La PET deberá ser positiva en linfomas con avidéz típica para FDG o si la lesión fue PET positiva antes del tratamiento, a menos que la lesión sea demasiado pequeña para ser detectada ( $<1,5$  cm en su eje mayor por TAC).

## **6.5 Variables del estudio**

### **Datos clínicos de los pacientes**

Se recogerán los siguientes datos de carácter no tumoral: sexo, edad al diagnóstico, ECOG, serología VIH, estado en última revisión, fecha de última revisión o exitus.

### **Datos de la neoplasia**

Fecha de diagnóstico, grado histológico, estadio Ann Arbor, nivel de hemoglobina, número de zonas ganglionares afectadas, afectación de médula ósea, niveles de LDH, niveles de beta 2 microglobulina, índice FLIPI, presencia de síntomas B, presencia de masa voluminosa, número de localizaciones extraganglionares, presencia o no de transformación y tipo de linfoma transformado, tiempo desde el diagnóstico a la transformación

### **Datos de los tratamientos recibidos**

Tipo de tratamiento de primera línea recibido, respuesta metabólica (PET-TC) a primera línea, fecha de fin de quimioterapia de primera línea, administración de radioterapia, administración de altas dosis o recepción de TASPE, fecha de progresión, tratamiento de segunda línea, respuesta a segunda línea, fecha de progresión tras segunda línea, administración de rituximab como terapia de segunda línea

## **6.6 Recogida de datos**

Para realizar el presente trabajo se ha utilizado el siguiente material de estudio:

- Historial clínico informatizado de estos pacientes. Los casos se han escogido del registro de Hospital de Día de Oncología, de los pacientes con linfoma folicular tratados desde el 01/2013 al 12/2018. Para garantizar la privacidad de los pacientes incluidos en el estudio se ha separado los datos personales y clínicos. Se diseñó una base de datos anonimizada para su análisis.
- Informe anatomopatológico de la pieza tumoral.

## **6.7 Análisis estadístico de datos**

Para el análisis estadístico utilizaremos el programa SPSS. Se ha trabajado con una muestra de 30 pacientes ( $n=30$ ). La determinación de la normalidad de las variables cuantitativas de nuestra muestra se llevó a cabo a través de la prueba de normalidad “Kolmogorov-Smirnov”. Las variables cuantitativas continuas de nuestro estudio siguen una distribución normal. La comparación de variables categóricas se hará con la prueba paramétrica Chi Cuadrado y se hallará usando tablas de contingencia, el valor riesgo relativo de las variables a estudio. Para la estimación de la supervivencia se usará el método de Kaplan-Meier. Para comparar distribuciones de supervivencia usaremos la prueba de logaritmo del rango (“log-rank”). Se considerarán significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## 7. RESULTADOS

Los 30 pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron en grupos en función de diferentes variables como edad, sexo, FLIPI, tratamiento de primera línea (tabla 3), las características de dicha población fueron las siguientes:

Tabla 3. Características de los pacientes

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Varón	17	56,7
	Mujer	13	43,3
Grado del linfoma	Grado 1	6	20
	Grado 2	9	30
	Grado 3a	13	43,3
	Grado 3b	2	6,7
Estadio de Ann Arbor	Estadio I	0	0
	Estadio II	2	6,7
	Estadio III	9	30
	Estadio IV	19	63,3
Nivel de hemoglobina	<12 g/dL	12	40
	≥12 g/dL	18	60
Zonas ganglionares afectadas	>4	25	83,3
	≤4	5	16,7
Afectación de médula ósea	Sí	17	56,7
	No	11	36,7
	No hecha	2	6,7
Valor de LDH	Normal	25	83,3
	Elevada	5	16,7
Valor de β2 microglobulina	Normal	25	83,3
	Elevada	5	16,7
Valores FLIPI	0	1	3,3
	1	4	13,3
	2	12	40
	3	7	23,3
	4	4	13,3
	5	2	6,7
Riesgo FLIPI	Bajo riesgo	7	23,3
	Riesgo medio	12	40
	Alto riesgo	11	36,7
ECOG	<2	29	96,7
	≥2	1	3,3



Síntomas B	Sí	3	10
	No	27	90
Masa voluminosa	Sí	8	26,7
	No	22	73,3
Localizaciones extraganglionares	0	14	46,7
	1	3	10
	≥2	13	43,3
Serología VIH	Positiva	0	0
	Negativa	30	100
QT previa	Sí	0	0
	No	30	100
Tratamiento de primera línea	R-bendamustina	24	80
	R-CHOP	4	13,3
	Rituximab	1	3,3
	R-COMP	1	3,3
Respuesta metabólica a primera línea	Completa	18	60
	Parcial	7	23,3
	Enfermedad estable	2	6,7
	Progresión	3	10
Rituximab de mantenimiento	Sí	20	66,7
	No	10	33,3
Transformación	Sí	4	13,3
	No	26	86,7
Estado actual	Vivo con enfermedad	15	50
	Vivo sin enfermedad	12	40
	Muerto por enfermedad	2	6,7
	Muerto sin enfermedad	1	3,3

LDH: lactato deshidrogenasa; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; QT: quimioterapia; R: rituximab

En dicha población la media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 58 años y la distribución por sexos no muestra predominio claro.

Además, la mayoría de los pacientes se encontraban en estadios avanzados al diagnóstico, predominando el grado histológico 3a (43,3%), estadio Ann Arbor IV (63,3%), afectación de más de 4 zonas ganglionares (83,3%) y la afectación de médula ósea (56,7%). Sin embargo, tan solo el 10% de los pacientes presentaban síntomas B.

La totalidad de los pacientes no había recibido quimioterapia previa por otro motivo y en su mayoría se trataron con la combinación de rituximab y bendamustina (80%) siendo el segundo régimen terapéutico más empleado R-CHOP (13,3%). La mayor parte de los pacientes recibieron Rituximab en monoterapia como tratamiento de mantenimiento. Un 6,7% de los pacientes recibieron radioterapia al diagnóstico. La mayoría de los pacientes presentaron un respuesta completa a la primera línea (60%) con un tiempo medio de recaída de 10 meses. Un 6,6% de los pacientes requirió una segunda línea de tratamiento, siendo la más utilizada R-Bendamustina (80%)

Aunque la transformación en linfoma difuso de células grandes B se halló de forma excepcional (13,3%), la media de meses hasta su desarrollo se calculó en 26 meses. En la actualidad, el 50% de los pacientes se encuentra vivo sin enfermedad.

De las variables analizadas, las constatadas mediante análisis univariante como significativas en relación con acortar la supervivencia de los pacientes son el nivel de hemoglobina <12g/dL ( $p<0,023$ ) y la presencia de masa voluminosa ( $p>0,031$ ).

No se obtuvieron resultados significativos en términos de supervivencia entre los diferentes regímenes de tratamiento.

El análisis estadístico ha puesto de manifiesto la probable asociación ( $p<0,05$ ) entre algunas variables (tabla 4). El grado histológico puede estar relacionado con los niveles de hemoglobina del paciente, de tal forma que el grado III se correlaciona con niveles <12g/dL (RR 3; IC 1,005-8,952), al contrario que los grado I y II en los que es más frecuente encontrar niveles de hemoglobina normales (RR 2; IC 1,024-3,906).

Tabla 4. Asociaciones estadísticamente significativas

<b>Factor</b>	<b>Variable dependiente</b>	<b>RR</b>	<b>Intervalo de confianza</b>
Varón	>1 localización extraganglionar	0,459	0,226-0,932
Grado 3 histológico	Hb <12 g/dL	3	1,005-8,952
	Hb >12 g/dL	0,5	0,256-0,977
Grado 1-2 histológico	Hb >12	2	1,024-3,906
	Hb <12	0,333	0,112-0,995
Síntomas B	Transformación	9	1,9-42,625
>1 línea de tratamiento	Transformación	9	1,9-42,625
Hb <12 g/dL	FLIPI de alto riesgo	4	1,321-12,110
≤1 localización extraganglionar	Tratamiento con R-bendamustina	0,647	0,455-0,919

Hb: hemoglobina; FLIPI: Follicular lymphoma international prognostic index; R: rituximab; RR: riesgo relativo

Destaca la asociación entre el sexo masculino y la probabilidad de enfermedad extraganglionar, hallando un RR 0,459 (IC 0,226-0,932) para la presencia de más de 1 lesión extraganglionar.

Además, nuestro estudio sugiere que la presencia de síntomas B y la necesidad de más de una línea de tratamiento podrían constituir factores de riesgo para la transformación del tumor.

La media de supervivencia global en nuestro estudio fue de 34 meses.

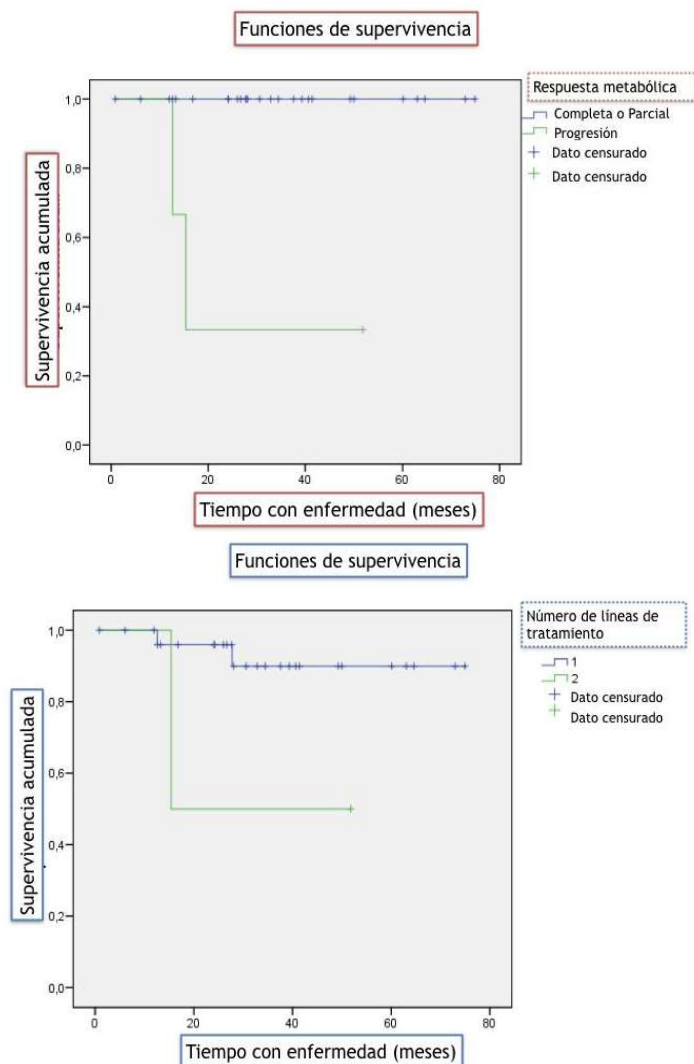
En términos de supervivencia global, se observa un aumento de la supervivencia general en pacientes que solo necesitaron una línea de tratamiento y en aquellos que presentaron una respuesta metabólica completa a la primer línea (Fig 1). No se observaron otros factores significativos.

Los datos censurados en ambas gráficas de supervivencia se deben a pérdida de seguimiento del paciente o por finalización del estudio antes de aparecer el evento final en varios sujetos (en nuestro estudio muerte por enfermedad).

De forma global, la curva de supervivencia de los pacientes con progresión de la enfermedad es la siguiente: a los 16 meses la probabilidad de supervivencia es del 51% a los 35 meses del 37%. Por el contrario, aquellos con una respuesta completa o parcial su supervivencia se mantiene estable durante llegando a los 75 meses de seguimiento. (p=0,004)

En relación al número de líneas de tratamiento, el 89% de los pacientes que solo necesitaron una línea de tratamiento tienen un tiempo de supervivencia global mínimo de 75 meses. Por el contrario, el tiempo de supervivencia de los pacientes que necesitaron 2 o más líneas de tratamiento es de 20 meses en el 50% de los pacientes. (p=0,004).

Figura 1. Supervivencia global en función de la respuesta metabólica y el número de líneas de tratamiento



## 8. DISCUSIÓN

En cuanto su epidemiología, el linfoma folicular no presenta predilección por sexo y su incidencia aumenta con la edad, con una edad media al diagnóstico de 65 años (en nuestro estudio se obtuvo un valor medio de 58 años)<sup>1</sup>.

Al ser el linfoma indolente más común en nuestro medio, es interesante conocer qué factores podrían influir en el comportamiento del tumor y en la supervivencia del paciente. Como ya se ha comentado, el índice FLIPI<sup>21</sup> (que incorpora parámetros clínicos y analíticos) es una importante herramienta para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, aunque no ha demostrado utilidad para decidir el régimen de tratamiento a utilizar<sup>18</sup>.

Ante las limitaciones de este índice, se han considerado numerosas herramientas que pueden ayudar a estratificar a los pacientes y decidir qué régimen terapéutico beneficiaría a cada grupo.

La propuesta del uso del PET-TC FDG como factor predictor de la supervivencia de los pacientes se debe al gran uso que se le da para controlar la respuesta al tratamiento. Según nuestro estudio, los pacientes que presentan una respuesta completa metabólica al tratamiento mantienen supervivencias más largas. Esto parece verse apoyado por varios estudios, se sugiere que los pacientes que mantengan PET positivo al finalizar el tratamiento podrían corresponderse con un grupo de riesgo<sup>22</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, debido a la naturaleza indolente del LF, tanto los pacientes con PET negativo como positivo mantienen una supervivencia excelente. Siguiendo la línea del uso de técnicas de imagen como herramientas de estratificación también se ha propuesto el uso del TMTV (total metabolic tumor volume) o volumen metabólico tumoral total. Para calcularlo se suman los volúmenes de cada lesión individual que capte FDG y así estimar la carga tumoral total. En varios estudios se ha utilizado este parámetro, marcando un punto de corte, para estratificar a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo, observando supervivencias diferentes en cada uno<sup>23</sup>.

La importancia del papel que puede jugar la carga tumoral en el pronóstico de los pacientes queda patente por el intento de desarrollar nuevos índices que permitan estimarla. Un ejemplo son los criterios GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) que incluyen afectación de 3 o más zonas ganglionares mayores o iguales a 3 cm cada una, la afectación de una sola zona mayor o igual a 7cm y la presencia de esplenomegalia sintomática, compresión o compromiso orgánico, derrame pleural, ascitis, síntomas B, elevación de LDH o Beta-2-microglobulina. La definición de alta carga tumoral requiere que se cumpla al menos una de las características anteriormente mencionadas. Este índice se propone como herramienta para apoyar la decisión de comenzar o no tratamiento dependiendo del riesgo calculado para el paciente<sup>23</sup>.

El grado histológico ha sido considerado tradicionalmente de importancia para el pronóstico de los pacientes. Recordamos que el LF se clasifica en 3 grados según la cantidad de centroblastos por campo que presente. Sin embargo, se ha establecido que los grados 1,2 y

3A tienen un comportamiento similar, mientras que el 3B es mucho más agresivo<sup>23</sup>. Por ello, la similitud tanto clínica como en términos de supervivencia entre los histotipos mayoritarios no nos es de ayuda a la hora de determinar el pronóstico de los pacientes.

Por el contrario, la transformación histológica del LF en linfoma difuso de células grandes B sí afecta al pronóstico, asemejándose en este caso al de un linfoma agresivo. No se conoce aún ningún marcador, ni clínico ni molecular, que permita predecir el riesgo de cada paciente de sufrirla, aunque se propone la asociación con el microambiente tumoral y mutaciones en genes reguladores de la cromatina<sup>18 23</sup>. La investigación de nuevos marcadores moleculares que predicen el riesgo de desarrollar transformación histológica podría suponer un cambio en el abordaje de los pacientes de alto riesgo. En nuestro estudio se sugiere que la presencia de síntomas B y la necesidad de más de una línea de tratamiento podrían constituir factores de riesgo para su desarrollo.

Varios estudios apoyan la idea de que el desarrollo del LF no se debe únicamente a alteraciones genéticas, sino que tienen un papel importante las células del sistema inmunitario que forman el microambiente tumoral. Esto se basa en que los folículos tumorales no están únicamente formados por células malignas, sino que también contienen células del sistema inmunitario (macrófagos, células T no neoplásicas y células dendríticas). El conjunto del microambiente tumoral influye en el desarrollo del LF promoviendo su crecimiento y suprimiendo la respuesta inmune antitumoral<sup>24</sup>. Utilizando técnicas inmunohistoquímicas se ha corroborado la asociación de marcadores macrofágicos (CD68) con mayor riesgo, al contrario que marcadores de linfocitos T (CD3, CD7)<sup>18 22</sup>.

Uno de los factores constatados como crítico en cuanto al pronóstico del LF es la recaída precoz (RP) tras el tratamiento<sup>18 22 23</sup>. Definimos RP como aquella que ocurre en los primeros 2 años postratamiento. Los pacientes que la sufren presentan un 34%-50% de supervivencia a los 5 años comparado con el 90%-94% que manifiestan los que no han tenido una RP<sup>23</sup>. En base a ello, resulta de especial interés descubrir factores que nos permitan conocer qué pacientes presentan un alto riesgo de RP. Se han propuesto varios índices que podrían cumplir esta función. Destacamos el m7-FLIPI y el POD 24-PI (POD24- Prognostic Index). El primer caso se construye gracias a la combinación del FLIPI clásico con la presencia de mutaciones en 7 genes (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, y CARD11) clasificando a los pacientes en grupos de alto riesgo y bajo riesgo de RP<sup>23</sup>. Varios estudios han validado la eficacia de este índice obteniéndose asociación significativa con respecto al riesgo de RP<sup>23 25</sup>.

Otra propuesta es el índice POD 24-PI que incluye 4 factores: FLIPI de alto riesgo y mutaciones en EP300, FOXO1 y EZH2. Según un estudio, este índice mejoraría la sensibilidad del m7-FLIPI alrededor de un 20%<sup>25</sup>.

Aparte de los diferentes factores pronósticos, las nuevas estrategias terapéuticas que se han desarrollado a lo largo de los años también han sido determinantes para la supervivencia de los pacientes. Una cuestión que sigue siendo motivo de debate hoy en día es la utilidad de la abstención terapéutica (AT) en pacientes con LF en estadio avanzado no sintomáticos. Las guías clínicas actuales recomiendan esta opción siempre y cuando el paciente no presente

síntomas (no síntomas B, disfunción orgánica, citopenias ni masa voluminosa), ni rápida progresión<sup>9</sup>. Además, el clínico debe comprometerse a llevar a cabo un seguimiento exhaustivo del paciente y este debe dar su consentimiento para la AT<sup>26</sup>.

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra estaban asintomáticos al diagnóstico y no presentaban masa voluminosa. Sin embargo, en ninguno de los casos se optó por AT.

La convicción clásica de que la elección de la AT no supone un impacto significativo con respecto a iniciar tratamiento precoz, en la supervivencia de los pacientes con LF en estadios avanzados asintomáticos se sustenta en los resultados de varios estudios. En ellos, se comparó la supervivencia general de los pacientes y el intervalo de tiempo hasta que aparecieron síntomas en el grupo sin tratar y el que recibió quimioterapia precoz. Los regímenes terapéuticos elegidos fueron clorambucilo en monoterapia y quimioterapia agresiva con ProMACE-MOPP (metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, etopósido, prednisona, mecloretamina, vincristina y procarbazona). En ambos estudios no se observaron diferencias significativas en la supervivencia<sup>26</sup>.

Estos estudios se llevaron a cabo en la época pre-rituximab, en la que la única opción para el tratamiento del LF avanzado era la quimioterapia. A raíz de este hecho es lógico preguntarse si la AT sigue siendo recomendable actualmente si la comparamos con el empleo de rituximab en monoterapia. Para dar respuesta a esta duda, en 2014 se publicó en *The Lancet* un ensayo clínico que dividía a 374 pacientes con LF de bajo grado (G1-3A) en tres grupos, uno donde se optaba por la AT, otro donde se escogía terapia de inducción con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 4 semanas) y un último grupo en el que se combinaba la inducción con mantenimiento con rituximab (continuaban infusiones de forma bimensual). Los resultados arrojados contradicen los estudios clásicos previamente mencionados, pues el porcentaje de pacientes que no necesitó iniciar otro tipo de tratamiento en los 3 primeros años fue significativamente inferior en los grupos de inducción y mantenimiento con rituximab (78% y 88% respectivamente) que en el grupo de AT (46%)<sup>27</sup>.

## 9. CONCLUSIONES

Este estudio apoya la importancia de índices clínicos como el FLIPI y realiza una estimación de las características epidemiológicas del LF en nuestro hospital.

Los factores que se asociaron de forma significativa con un acortamiento de la supervivencia global son el nivel de hemoglobina <12g/dL (p<0,023) y la presencia de masa voluminosa (p>0,031).

Entre las asociaciones encontradas destaca la relación entre el nivel de hemoglobina y el grado histológico del linfoma al diagnóstico (cifras menores de 12 se vinculan con grados histológicos mayores y viceversa).

A pesar de que la transformación a linfoma difuso de células grandes B se documentó en un porcentaje bajo de pacientes, se encontró relación entre su desarrollo y la presencia de síntomas B al diagnóstico, así como con la necesidad de aplicar más de una línea de tratamiento.

Por otro lado, el aumento de la supervivencia global se halló relacionado con conseguir una respuesta completa al tratamiento inicial. El número de líneas de tratamiento empleadas

también parece estar vinculado, encontrando relación entre la necesidad de empleo de un único régimen con aumento de la supervivencia.

En base a nuestros hallazgos, sería interesante aumentar el tamaño muestral para estimar de forma más exhaustiva los beneficios de cada terapia, así como el peso de los factores pronósticos en la población de la Comunidad Autónoma de Canarias.

## 10. ¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

Tras la realización de este trabajo hemos aprendido:

- La metodología de la investigación en Ciencias de la Salud.
- El manejo de bases de datos hospitalaria.
- La búsqueda de datos en fuentes acreditadas (pubmed, NEJM, guías clínicas, The Lancet, Nature, Cochrane)
- La realización de un análisis crítico sobre las bases de datos bibliográficas sobre las que basamos nuestro estudio y emitir una hipótesis de trabajo propias.
- La utilización de herramientas para realizar un análisis estadístico (excel, SPSS) y análisis de sus resultados para poder establecer relaciones significativas.
- El desarrollo de habilidades de trabajo en equipo.
- La recogida de datos mediante el uso de historias clínicas.
- Ampliar los conocimientos generales sobre los linfomas no hodgkin y sobre todo, del linfoma folicular.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Las cifras del cáncer en España [Internet]. Seom.org. 2020 [cited 10 April 2020].

Disponible en:

[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)

<sup>2</sup>REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 11/01/20]. Accesible en: <http://redecan.es/redecan.org/es/page3f38.html?id=21&title=estadísticas>.

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte, año 2018. Dic 2018. [último acceso el 19/01/19] Disponible en: <https://www.ine.es/prensa/prensa.htm>.

<sup>4</sup>Freedman A, Aster J. Clinical manifestations, pathologic features, diagnosis and prognosis of follicular lymphoma [Internet]. Uptodate. 2019 [cited 6 July 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>5</sup>Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9th ed. Barcelona: Elsevier; 2015.

<sup>6</sup>Moraleda Jiménez J. Pregrado de hematología. 4th ed. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2017.

<sup>7</sup>Zallio F, Limberti G, Ladetto M. *Infections and Follicular Lymphoma: is there a Link?*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017035. Published 2017 May 1. doi:10.4084/MJHID.2017.035

<sup>8</sup>Freedman A. *Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management*. *Am J Hematol*. 2018;93(2):296–305. doi:10.1002/ajh.24937

<sup>9</sup>National Comprehensive Cancer Network. *B-cell lymphomas (version 4.2019)*. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf). Accessed 7/12/2019

<sup>10</sup>Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J. *Harrison. Principios de Medicina Interna. Volumen 2. 19th ed. McGraw hill Education; 2015.*

<sup>11</sup>Freedman A, Friedberg J. *Initial treatment of advanced stage (III-IV) follicular lymphoma [Internet]*. UpToDate. 2019 [cited 7 July 2019]. Available from: <http://www.uptodate.com>

<sup>12</sup>Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. *Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Blood* 2005 Dec 1,;106(12):3725-3732.

<sup>13</sup>[GSR] *Single Agent MabThera in Previously Untreated, Low Grade or Follicular Non Hodgkin's Lymphoma*

<sup>14</sup>[GSR] *Gazyvaro Use in Previously Untreated Follicular Lymphoma (General Experiences)*

<sup>15</sup>*Obinutuzumab for the First Line Treatment of Follicular Lymphoma.*

<sup>16</sup>[GSR] *MabThera Maintenance Therapy Following First Line Treatment for Low Grade or Follicular Non Hodgkin's Lymphoma.*

<sup>17</sup> *Arnold S Freedman, Jonathan W Friedberg, Section Editor: Andrew Lister, FRCP, FRCPATH, FRCR Deputy Editor: Rebecca F Connor, et al. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)*

<sup>18</sup>Casulo C. *Prognostic factors in follicular lymphoma: new tools to personalize risk*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):269–276.

<sup>19</sup>[GSR] *Gazyvaro in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma – General Experiences*

<sup>20</sup> [GSR] *MabThera in Relapsed or Refractory, Low Grade or Follicular Non Hodgkin's Lymphoma.*



<sup>21</sup> Provencio M, Sabín P, Gómez-Codina J, Torrente M, Calvo V, Llanos M, et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry. *PloS one* 2017;12(5):e0177204.

<sup>22</sup>Casulo C. Risk stratification in follicular lymphoma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2018;31(1):15-22.

<sup>23</sup>Kahl B. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach?. *Hematology*. 2017;2017(1):358-364

<sup>24</sup>Sugimoto T, Watanabe T. Follicular Lymphoma: The Role of the Tumor Microenvironment in Prognosis. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2016;56(1):1-19.

<sup>25</sup> Jurinovic V, Kridel R, Staiger A, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling M et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood*. 2016;128(8):1112-1120

<sup>26</sup>Armitage J, Longo D. Is watch and wait still acceptable for patients with low-grade follicular lymphoma?. *Blood*. 2016;127(23):2804-2808.

<sup>27</sup>Ardeshtna K, 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;15(4):424-435.