

Estadíaaje, monitorización y seguimiento del linfoma folicular

Cuadernos de Hematología

Dr. Antonio Salar Silvestre

Servicio de Hematología

Hospital del Mar. Parc de Salut Mar

Barcelona

Resumen

- El linfoma folicular (LF) es el segundo tipo de linfoma no hodgkiniano más frecuente en nuestro medio. Estudios clínicos y epidemiológicos han confirmado la mejoría de la supervivencia global de los pacientes con LF en las últimas décadas.
- El estudio de extensión es un procedimiento fundamental antes del inicio del tratamiento de un LF, que permitirá determinar la diseminación de la enfermedad, evaluar sus factores pronósticos y proporcionar la información necesaria para diseñar una estrategia terapéutica adecuada.
- La técnica radiológica de referencia para determinar la extensión de la enfermedad es la tomografía axial computarizada (TAC) que habitualmente incluye cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- La tomografía de emisión de positrones (PET) es una técnica muy prometedora en el manejo de pacientes con linfoma, incluidos los LF. Sin embargo, en el momento actual no existe evidencia suficiente para avalar su recomendación rutinaria en la estadificación de los LF y su papel tiene que ser definido con precisión en el futuro.

- El conocimiento de los factores pronósticos en los pacientes con LF es extraordinariamente importante. Actualmente se ha revisado el FLIPI por un nuevo índice denominado FLIPI-2, que incluye las siguientes variables pronósticas: edad >60 años, infiltración de la médula ósea, hemoglobina <120 g/l, adenopatía >6 cm, β 2-microglobulina > normal.
- La TAC es actualmente la técnica de imagen estándar para evaluar la respuesta al tratamiento. Recientemente se han redefinido los criterios internacionales de consenso para cuantificar la calidad de la respuesta al tratamiento en linfomas, que incorporan la PET, pero que actualmente se debe reservar al ámbito de los ensayos clínicos o para situaciones especiales.
- Con respecto al seguimiento en LF, las guías de consenso nacionales recomiendan realizar evaluación clínica cada 2-3 meses y TAC junto a la dosificación de inmunoglobulinas cada 6 meses durante los primeros 2 años tras finalizar la immunoquimioterapia de inducción (que suele coincidir con el tratamiento de mantenimiento). Posteriormente, se recomienda el control del paciente cada 6 meses durante 5 años (con la opción de TAC anual) y posteriormente de manera anual.

Estadaje, monitorización y seguimiento del linfoma folicular

Dr. Antonio Salar Silvestre

Introducción

El linfoma folicular (LF) es el segundo tipo de linfoma no hodgkiniano más frecuente y representa una quinta parte del total de linfomas¹. Desde el punto de vista clínico, se trata de un linfoma clásicamente considerado indolente, aunque de manera individualizada su curso clínico puede ser ampliamente variable y difícil de predecir. Así, la enfermedad tiene un comportamiento indolente en una gran parte de pacientes, pero en aproximadamente un 20% de éstos la evolución es más agresiva y con una supervivencia inferior a los cinco años. En general, la supervivencia global de los pacientes con linfoma folicular ha mejorado en las últimas décadas, como así lo confirman los resultados de estudios clínicos y epidemiológicos².

Estadaje

El estudio de extensión es un procedimiento fundamental antes del inicio del tratamiento de un LNH y su cumplimiento correcto permitirá: a) determinar la diseminación de la enfermedad; b) evaluar sus factores pronósticos, y c) proporcionar la información necesaria para diseñar una estrategia terapéutica adecuada³.

El sistema de estadificación clinicopatológico de Ann Arbor, diseñado en 1971 para su utilización en linfoma de Hodgkin⁴ y modificado en 1989 en la Conferencia de Costwolds (tabla I)⁵, se continúa utilizando como sistema para determinar la extensión de los LF. Aunque el sistema de Ann Arbor ha probado su valor en linfoma de Hodgkin, su aplicación en los linfomas no hodgkinianos es menos satisfactoria, aunque no existe actualmente ninguna alternativa de consenso para su aplicación en los pacientes con LF. Sin embargo, la separación mediante este sistema en dos categorías (I-II frente III-IV) proporciona una de las variables que han mostrado impacto pronóstico en la mayoría de índices pronósticos recientemente diseñados para LF.

En la tabla II se detallan las exploraciones complementarias que en el estudio inicial de un LF aportan información de la extensión, del pronóstico y también parámetros mesurables susceptibles de reevaluación en un momento determinado y que permitirán determinar el tipo de respuesta logrado^{6,7}.

Es muy importante la realización de una historia clínica detallada, con especial interrogación acerca de la evolución del crecimiento de las adenopatías y de la presencia de síntomas B. También es imprescindible conocer las enfermedades concurrentes y su repercusión orgánica.

Tabla I

**Clasificación de estadios de Ann Arbor
(modificación de Cotswolds)**

Estadio I	Afectación de una única región ganglionar o una única estructura linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer) (I) o de una única y "limitada" localización extralinfática (I-E).
Estadio II	Afectación de 2 ó más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación limitada y por contigüidad (a partir de una zona ganglionar afecta) de una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II-E). Debe indicarse el número de localizaciones ganglionares con un dígito en subíndice (II3, II4...).
Estadio III	Afectación de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (III-E).
Estadio III-1	Afectación esplénica o de ganglios hiliares hepáticos o esplénicos, celiacos o portales.
Estadio III-2	Afectación ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos.
Estadio IV	Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos, asociada o no a enfermedad en los ganglios linfáticos. Debe indicarse en subíndice las iniciales de los órganos afectados (M: médula ósea; H: hígado; L: pulmón; O: hueso; P: pleura; D: piel).
Criterio de "masa voluminosa" (bulky): Añadir la letra X	Cualquier masa ganglionar igual o superior a 10 cm, medible por exploración física o por técnicas de imagen. En mediastino (Rx de tórax): cuando el diámetro máximo de la masa es igual o superior a 1/3 del diámetro del tórax medido a la altura de D5-D6.
Síntomas	A: Asintomático. B: Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los 6 meses previos.

El examen físico debe incluir, aparte de la metódica de exploración de los territorios ganglionares clásicos, áreas frecuentemente poco exploradas, como los ganglios preauriculares, occipitales y epitrocleares. La biopsia medular unilateral es un procedimiento de rutina en el estudio de extensión, mientras que el aspirado medular tiene una baja rentabilidad mediante el estudio morfológico, aunque si se aplican técnicas complementarias como la citometría de flujo, citogenética, FISH o técnicas de biología molecular, pueden aportar información útil en determinadas situaciones clínicas.

El examen morfológico intencionado de sangre periférica puede evidenciar la presencia de células linfoides atípicas circulantes hasta en un 30% de los lin-

Estadaje, monitorización y seguimiento del linfoma folicular

Dr. Antonio Salar Silvestre

Tabla II

Procedimientos para el estudio de extensión de un linfoma folicular	
Historia clínica	<ul style="list-style-type: none">- Antecedentes familiares de LNH- Exposición a factores químicos o físicos asociados al desarrollo de LNH- Antecedentes de inmunodeficiencia congénita o adquirida- Duración y ritmo de crecimiento de las adenopatías- Valoración de síntomas B- Síntomas de afectación extraganglionar
Exploración física	<ul style="list-style-type: none">- Valoración del estado general (p. ej. escala ECOG)- Exploración de todos los territorios ganglionares periféricos- Valoración de visceromegalias y masas- Examen de la piel y de la orofaringe*
Estudios de laboratorio	<ul style="list-style-type: none">- Hemograma completo y morfología de sangre periférica- Función renal y hepática- Albúmina, calcio y fosfatos- Proteinograma y dosificación de inmunoglobulinas- LDH y B2-microglobulina- Serologías: virus de la hepatitis C y B (HBsAg, HBcAc) y virus de la inmunodeficiencia humana- Prueba de anticuerpo directa*
Técnicas de diagnóstico por la imagen	<ul style="list-style-type: none">- Radiografía de tórax posteroanterior y lateral- Electrocardiograma- Ecocardiograma/- TC cervical,* torácico, abdominal y pélvico- PET*
Biopsia de médula ósea	
Punción lumbar*	
Estudios de clonalidad en sangre periférica o en médula ósea*	<ul style="list-style-type: none">- Citometría de flujo- Técnicas moleculares (p. ej., reordenamiento de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas y estudio del gen BCL-2)

*Pruebas adicionales a realizar en el adecuado contexto clínico

fomas foliculares en estadios avanzados, por lo que este procedimiento debe ser considerado imprescindible.

Las técnicas de diagnóstico por la imagen empleadas en la estadificación de los LF deben incluir una radiografía simple de tórax, que es útil para valorar rápidamente la presencia de adenopatías mediastínicas o hiliares, derrame pleural o afectación del parénquima pulmonar⁸. Actualmente, la técnica radiológica de referencia para determinar la extensión de la enfermedad es la tomo-

grafía axial computarizada (TAC)⁶⁻⁸, con la administración de un medio de contraste, y que habitualmente incluye cuello, tórax, abdomen y pelvis. Las ventajas de la TAC respecto a otras técnicas son: facilidad de acceso, reproducibilidad, brevedad en su realización que facilita la tolerancia del paciente, resultados independientes del radiólogo y accesibilidad a clínicos u otros radiólogos que no realizan el estudio. La resonancia magnética nuclear tiene un valor limitado en la estadificación del LF, aunque puede tener valor en casos seleccionados como en pacientes embarazadas, en pacientes alérgicos al contraste con yodo, y otras. La tomografía de emisión de positrones (PET) con glucosa 18-fluor-fluorodesoxiglucosa (FDG) es una nueva técnica cuyo papel en el estudio de extensión tiene que ser definido con precisión en el futuro⁹⁻¹². Así, no se recomienda el uso rutinario de la PET para la estadificación de los LF por las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)⁶ ni la británica⁷ ni la española¹³.

Sin embargo, en las guías de la ESMO se sugiere que la PET tiene un papel importante para confirmar el estadio de la enfermedad como "limitada" (en estadios I o II) y para evitar la radioterapia inútil en pacientes con enfermedad diseminada. La PET tiene mayor sensibilidad que la TC para detectar localizaciones extraganglionares, principalmente en hueso, bazo y gastrointestinales, siendo un 18% de los pacientes sobre-estadiados (aunque también un 5% son infra-estadiados) hecho que motiva que el 14% pasen a estadio avanzado^{9,14}. No obstante, la probabilidad de un cambio en el tratamiento motivado por la realización de la PET es baja, y además, actualmente no se dispone de datos que apoyen una mejora en los resultados con esta actitud. Recientemente se ha comunicado que el tener un índice de captación estandarizado (SUV) superior a 10 predice un tiempo a la progresión significativamente más corto. Así, la información disponible es muy interesante y prometedora, aunque por el momento sigue habiendo incertidumbre con respecto al valor de los resultados de la PET. Por tanto, los hallazgos de la PET deben ser utilizados con cautela y no deberían ser empleados en la toma de decisiones clínicas relativas al tratamiento. Evidentemente, la utilidad de esta técnica se debe evaluar exhaustivamente en pacientes FL dentro de ensayos clínicos prospectivos.

En definitiva, todos los procedimientos descritos anteriormente en el estudio de extensión de un LF tienen como finalidad diferenciar entre enfermedad localizada y diseminada, identificar factores pronósticos individuales y poder disponer de parámetros basales para poder evaluar la respuesta al tratamiento.

Estadaje, monitorización y seguimiento del linfoma folicular

Dr. Antonio Salar Silvestre

Factores pronósticos

El conocimiento de los factores pronósticos (FP) en los pacientes con LF es extraordinariamente importante, ya que de esta manera permite realizar un tratamiento cada vez más individualizado, utilizando regímenes atenuados para aquellos pacientes de bajo riesgo y seleccionando otros más intensivos o experimentales para los que presenten características de peor pronóstico.

Se han identificado un gran número de factores pronósticos en pacientes con FL, como por ejemplo la edad, el estadio, la carga tumoral, la infiltración de la médula ósea, síntomas B, el estado general, lactatodeshidrogenasa, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular y β 2-microglobulina. Los principales índices pronósticos que han sido utilizados en LF se muestran en las tablas III, IV y V^{15,16}.

Actualmente, se están investigando nuevos enfoques para la identificación de factores pronósticos en LF, estando la mayoría basados en la biología de la enfermedad, que incluyen, por ejemplo, el papel de los macrófagos, de las diferentes firmas moleculares de las células del LF y del microambiente tumoral. El interés de estos estudios es importante ya que los factores biológicos son el origen de la enfermedad más que su consecuencia, como la mayoría de factores clínicos. Sin embargo, los factores biológicos aún están lejos de ser incluidos en un modelo de pronóstico ya que su disponibilidad es limitada y todavía queda mucho trabajo por hacer para llegar a un consenso sobre su interpretación.

Tabla III

Índice Pronóstico Internacional en linfomas foliculares (IPI)				
Variables adversas				
Edad >60 años Estadio de Ann Arbor III/IV ECOG \geq 2 N.º de localizaciones extraganglionares \geq 2 LDH > normal				
Grupo de riesgo	N.º variables	Pacientes (%)	RC (%)	SG 10 años (%)
Bajo	0,1	36	87	73
Bajo-intermedio	2	32	67	51
Intermedio-alto	3	19	55	43
Alto	4,5	13	44	26

Tabla IV

Índice Pronóstico para linfomas foliculares (FLIPI)				
Variables adversas				
Edad >60 años Estadio de Ann Arbor III/IV Hemoglobina <120 g/l N.º de áreas ganglionares ≥5 LDH > normal				
Grupo de riesgo	N.º variables	Pacientes (%)	SG 5 años (%)	SG 10 años (%)
Bajo	0,1	36	91	71
Intermedio	2	37	78	51
Alto	≥3	27	53	36

Tabla V

Índice Pronóstico para linfomas foliculares 2 (FLIPI-2)				
Variables adversas				
Edad >60 años Infiltración de la médula ósea Hemoglobina <120 g/l Adenopatía >6 cm β2-microglobulina > normal				
Grupo de riesgo	N.º variables	Pacientes (%)	SLP 3 años (%)	SLP 5 años (%)
Bajo	0	20	90,9	79,5
Intermedio	1-2	53	69,3	51,2
Alto	3-5	27	51,3	18,8

Monitorización y seguimiento

La TAC es actualmente la técnica de imagen estándar para evaluar la respuesta al tratamiento^{6,7,13}. Así, se han definido unos criterios internacionales de consenso para cuantificar la calidad de la respuesta (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o fracaso terapéutico) y aunque fueron diseñados principalmente para su uso en el contexto de ensayos clínicos, también se utilizan en el ámbito asistencial¹⁷. Estos criterios se han redefinido hace unos años incorporando la PET¹⁸ (tabla VI). En varios estudios recientes

Estadaje, monitorización y seguimiento del linfoma folicular

Dr. Antonio Salar Silvestre

Tabla VI

Criterios revisados de respuesta para linfomas				
Respuesta	Definición	Adenopatías	Bazo, hígado	Médula ósea
Respuesta completa (RC)	Desaparición completa de toda evidencia de enfermedad	(a) Aidez a FDG o PET positivo previo tratamiento: masa de cualquier si es PET negativa. (b) Aidez variable a FDG o PET negativo: regresión al tamaño normal en TAC.	No palpable, desaparición de los nódulos.	Desaparición de la infiltración en la biopsia; si por morfología es indeterminada, la inmunohistoquímica debe ser negativa.
Respuesta parcial (RP)	Regresión de la enfermedad medible y no aparición en sitios nuevos.	Disminución $\geq 50\%$ de la SPD de las 6 lesiones más predominantes; no aumento de tamaño de las otras adenopatías. (a) Aidez a FDG o PET positivo previo tratamiento: positividad del PET en una o más localizaciones previamente afectadas. (b) Aidez variable a FDG o PET negativo: regresión del tamaño en TAC.	Disminución $\geq 50\%$ de la SPD de los nódulos (para los nódulos únicos en su diámetro transversal mayor); no aumento en tamaño del hígado o del bazo.	Irrelevante si positiva al diagnóstico; se debe especificar el tipo celular.
Enfermedad estable (EE)	Fallo en alcanzar RC/RP o EP.	(a) Aidez a FDG o PET positivo previo tratamiento: positividad del PET en una o más localizaciones previamente afectadas y no aparición de nuevas lesiones en TAC o PET (b) Aidez variable a FDG o PET negativo: no cambios en el tamaño de lesiones previas en TAC.		
Enfermedad recaída (ER) o progresión (EP)	Cualquier nueva lesión o aumento $\geq 50\%$ de lesiones previamente afectadas con respecto al nadir	Aparición de una nueva lesión(s) $> 1,5$ cm en cualquier eje, aumento $\geq 50\%$ en la SPD en más de un ganglio, o aumento $\geq 50\%$ en el diámetro mayor de un ganglio previo > 1 cm en su eje menor. Lesiones PET positivas si linfoma con aidez FDG o PET positivo previo al tratamiento.	Aumento $\geq 50\%$ respecto al nadir en la SPD de cualquier lesión previa.	Afectación nueva o recurrente.

Abreviaturas: FDG: fluorodeoxiglucosa; PET: tomografía de emisión de positrones; SPD: suma del producto de los diámetros.

se ha mostrado que la PET tras el tratamiento es un potente predictor de supervivencia libre de enfermedad¹⁹. Sin embargo, pese a los espectaculares resultados observados, no se puede considerar la PET como un procedimiento estándar.

Actualmente, el manejo de los pacientes con LF ha cambiado con la introducción de la inmunoterapia²⁰⁻²¹ como tratamiento estándar así como con la incorporación del mantenimiento con rituximab, tanto en recaídas²² como tras primera línea²³. Esto ha motivado modificaciones en las estrategias de seguimiento de los pacientes. Así, las guías de consenso nacionales¹³ recomiendan durante el tratamiento de mantenimiento realizar la evaluación clínica cada 2-3 meses (coincidiendo con cada administración de rituximab) y valoración por pruebas de imagen (TAC) e inmunoglobulinas cada 6 meses. Al finalizar la fase de mantenimiento se recomienda una re-evaluación del paciente, con la repetición de todas las pruebas alteradas antes del inicio del mantenimiento. A partir de ese momento, se recomienda el control del paciente cada 6 meses durante 5 años y posteriormente de manera anual. En estos controles se realizará anamnesis, exploración física y analítica. También se podrían realizar pruebas de imagen (TAC) anualmente durante 5 años. Sin embargo, otras guías⁷ son partidarias de limitar la realización de la TAC durante el seguimiento, y recomiendan que la realización de una TAC siempre debe estar justificada en términos de beneficio clínico para evitar riesgos potenciales innecesarios debido a la exposición a la radiación ionizante.

Con respecto al seguimiento molecular del LF, se supone generalmente que la profundidad de la remisión del FL se relaciona con la duración de la respuesta clínica. Se han diseñado estudios de seguimiento de la respuesta para el FL utilizando la sangre periférica o la médula ósea. Sin embargo, estas técnicas tienen una utilidad limitada y además una circunstancia adicional es la falta de reproducibilidad de las reacciones de PCR entre los diferentes laboratorios. Por tanto, y en resumen, la monitorización molecular de la translocación del gen BCL2 no se puede considerar una técnica rutinaria para el seguimiento de la respuesta del LF.

Bibliografía

1. Salar A, Fernández de Sevilla A, Romagosa V et al. Distribution and incidence rates of lymphoid neoplasms according to the REAL classification in a single institution. A prospective study of 940 cases. *Eur J Haematol* 1997;59:231-7.
2. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23:5019-26.

Estadaje, monitorización y seguimiento del linfoma folicular

Dr. Antonio Salar Silvestre

3. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990;17:43-50.
4. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1023-7.
5. Lister TA, Crowder D, Sutcliffe SB et al. Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's Disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
6. Dreyling M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:181-3.
7. McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2011;156:446-67.
8. Hofman MS, Hicks RJ. Imaging in follicular NHL. *Best Practice and Research: Clinical Haematology* 2011;24:165-77.
9. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F et al. Positron emission tomography (PET) with 18Ffluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001;12:825-30.
10. Elstrom R, Guan L, Baker G et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875-6.
11. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 571-8.
12. Cheson BD. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1844-54.
13. López-Guillermo A, Caballero D, Canales M et al. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52 (Suppl 3):1-14.
14. Wöhler S, Jaeger U, Kletter K et al. 18Ffluorodeoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006;17: 780-4.
15. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-65.
16. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009 Sep 20;27(27):4555-62.
17. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-53.
18. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
19. Trotman J, Fournier M, Lamy T et al. Result of FDG PET-CT imaging after immunochemotherapy induction is a powerful and independent prognostic indicator of outcome for patients with follicular lymphoma: an analysis from the PRIMA study. *Blood* 2010 (ASH Annual Meeting Abstracts);116:855.
20. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-86.
21. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112:4824-31.

22. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-301.
23. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51.