

Linfoma folicular: evaluación de índices pronósticos, variables clínicas y metabólicas al diagnóstico como predictores de progresión de enfermedad antes de los 2 años de iniciada la inmunoterapia (POD24).

Follicular lymphoma: evaluation of prognostic scores, clinical and metabolic features at diagnosis as predictors of disease progression within 2 years of frontline immunochemotherapy (POD24).

Penalba R.¹, Fiad L.², Otero V.³, Korin L.⁴, Pavlovsky MA.^{5,8}, Mahuad C.⁶, Arizo A.⁷, Pavlovsky A.^{5,8}, Courreges V.⁹, Rodriguez A.¹⁰, Trucco J.¹¹, Pereyra P.¹², Gilli V.¹³, Gomez, M.S.¹⁴, Macchiavello E.¹⁵, Masachessi N.¹⁶, Marquez, M.⁹, Arriola J.⁹, Cristaldo N.³, Kalmus M.³, Villarreal P.⁷, Sackman F.⁵, Alfonso G.¹², Gonzalez Mercado F.¹⁶, Vallejo R.¹⁷, Enrique M.¹⁸, Melillo L.¹, Fernandez D.¹, Zerga M.¹⁻⁶, Cugliari M.S.¹

¹ Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, CABA.

² Hospital Italiano de La Plata. Bs. As.

³ Hospital Italiano de Bs As. CABA.

⁴ Instituto Alexander Fleming. CABA.

⁵ Fundaleu. CABA.

⁶ Hospital Alemán. CABA.

⁷ Hospital José B. Iturraspe. Santa Fe.

⁸ Centro Pavlovsky. CABA.

⁹ Hospital de Oncología Marie Curie. CABA.

¹⁰ Academia Nacional de Medicina. CABA.

¹¹ Hospital Universitario Austral. Bs. As.

¹² Hospital Nacional A. Posadas. Bs. As.

¹³ Hospital General San Martín. Paraná. Entre Ríos.

¹⁴ Hospital Dr Marcial V. Quiroga. San Juan.

¹⁵ Clínica Pequeña Familia. Junín Bs. As.

¹⁶ Complejo Hospital San Luis. San Luis.

¹⁷ Hospital Español de Buenos Aires. CABA.

¹⁸ Complejo Médico Churruca-Visca. CABA.

romipenalba@gmail.com

Fecha recepción: 16/12/2021

Fecha aprobación: 18/4/2022

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL A PREMIO DURANTE EL XXV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Palabras claves: linfoma folicular,
POD24,
linfomas no Hodgkin,
FLIPI.

Keywords: follicular lymphoma,
POD24,
no Hodgkin lymphomas,
FLIPI.



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 1: xx-xx
Enero - Abril 2022

Resumen

El linfoma folicular es un linfoma indolente con recaídas potenciales en el curso de su evolución. En los últimos años nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, un subgrupo de alto riesgo progresa en forma temprana con una menor sobrevida global (SG). Nuestro objetivo primario es reportar la incidencia de POD24 y su impacto en SG y, como objetivo secundario, evaluar la asociación de los índices FLIPI 1, FLIPI 2 y PRIMA PI y las variables clínico-metabólicas con el riesgo de evento POD24. Se incluyeron 332 pacientes, 46 pacientes (13,8%) con evento POD24. Los factores asociados en forma independiente a POD24 fueron: presencia de síntomas B (OR 2.09) y LDH elevada (OR 1.27). En este estudio reportamos diferencia significativa en SG entre POD24 vs NO POD24 (a 60 meses, 63 vs 95% con $p < 0.001$) reforzando el impacto de POD24 como factor pronóstico negativo. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo y de número limitado de pacientes, reportamos datos locales no disponibles a la fecha. Serán necesarios nuevos marcadores clínicos y/o biológicos que permitan identificar el subgrupo con riesgo POD24 y que podría beneficiarse de una terapia adaptada.

Summary

Follicular lymphoma is an indolent lymphoma with potential relapses in the course of its evolution. In the last few years, new therapeutic strategies have improved patient's survival. However, a high risk subgroup progresses early with a shorter overall survival. Our primary objective is to report the incidence of POD24 and its impact on OS and, as a secondary objective, to evaluate the association of the FLIPI 1, FLIPI 2 and PRIMA PI scores and the clinical-metabolic variables with the risk of a POD24 event. Three hundred and thirty-two patients were included, 46 patients (13.8%) with a POD24 event. Factors independently associated with greater probability of a POD24 event were: presence of B symptoms (OR 2.09) and elevated LDH (OR 1.27). In this study we report a significant difference in OS between POD24 vs NO POD24 (at 60 months, 63 vs 95% with $p < 0.001$) reinforcing the POD24 impact as a negative prognostic factor. Despite being a retrospective study and the limited number of patients, we report local data not available to date. New clin-

ical and/or biological markers will be necessary to identify the subgroup with POD24 risk, which could benefit from an adapted therapy.

Introducción

El linfoma folicular (LF) es un linfoma indolente con recaídas potenciales en el curso de su evolución. En los últimos años nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, un grupo considerado de alto riesgo progresa en forma temprana con una menor sobrevida global (SG). Diferentes índices pronósticos fueron desarrollados para identificar estos pacientes y actualmente se utilizan en la práctica clínica: FLIPI⁽¹⁾, FLIPI2⁽²⁾ y más recientemente el PRIMA PI⁽³⁾. Dichos índices establecen 3 grupos de riesgo con diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión (SLP) y fueron validados externamente por diferentes grupos de trabajo.

Se ha reportado y validado la progresión temprana de la enfermedad antes de los 2 años del inicio de la primera línea de inmunoterapia (IQT) como predictor negativo para la SG⁽⁴⁾. Actualmente están en estudio parámetros clínicos y biológicos que se podrían utilizar para identificar los pacientes en riesgo de POD24.

La identificación de los pacientes de alto riesgo al momento del diagnóstico permitiría planificar otras alternativas terapéuticas en primera línea para este grupo con pronóstico adverso.

Objetivo primario: describir la incidencia de POD24 y analizar su impacto en SG en una cohorte de pacientes con diagnóstico de LF.

Objetivo secundario: evaluar la asociación de los índices FLIPI 1, FLIPI 2 y PRIMA PI, las variables clínicas y metabólicas al diagnóstico con el riesgo de evento POD24.

Materiales y métodos

En los Servicios de Hematología de 18 centros de Argentina se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de linfoma folicular grado 1 a 3A, estadio II a IV de Ann Arbor, que realizaron una estadificación inicial mediante TAC o PET-TC y que recibieron IQT de primera línea entre los años 2011-2019. Fueron excluidos los pacientes que no cumplían los criterios de inicio de IQT al momento del diagnóstico (criterios GELF).

La valoración de la respuesta al final del tratamiento se realizó por PET-TC o TAC, de acuerdo a los criterios de Cheson. Se consideró pacientes refractarios a aquéllos que no alcanzaron respuesta parcial o recaeron dentro de los 6 meses de finalizada la IQT. Se consideraron recaídos a los pacientes que habiendo alcanzado respuesta con la IQT (RP o RC) evolucionaron con aumento del tamaño de las adenopatías por clínica o por imágenes.

A partir de los datos de esas historias clínicas se registraron al diagnóstico: edad, sexo, grado histológico, estadio, síntomas B, hemoglobina, LDH, β 2 microglobulina, eritrosedimentación, diámetro tumoral, compromiso extranodal, compromiso de médula ósea, el ECOG, el porcentaje de Ki 67, SUV max en PET de estadificación.

Se calculó el tiempo a la recaída o progresión a partir de la fecha de inicio de tratamiento y hasta la fecha de recaída o progresión de enfermedad constatada mediante TAC o PET-TC, y el tiempo a la muerte, con la fecha de óbito por mortalidad global. En aquellos pacientes que no presentaron ninguno de los tres eventos (progresión, recaída o muerte) el seguimiento finalizó con la fecha de la última consulta.

Análisis estadístico

La muestra fue descripta con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas y de proporción para las categóricas. Para las numéricas se realizó comparación con test de T o Mann-Whitney según distribución y para las categóricas test de Chi2 o Fisher.

Se realizó un análisis univariado para identificar las variables asociadas con POD24 y se construyó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar la capacidad predictiva del modelo global y de cada variable en forma independiente.

Para el análisis de sobrevida se utilizó el método Kaplan-Meier y la comparación de grupos POD24 se realizó con el método de log Rank test. Para el cálculo de la medida de efecto se utilizó el método proporcional de Cox.

Ética

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Institucional. Se realizó bajo las normas éticas que rigen las investigaciones en humanos de acuerdo con la ley Nacional de Protección de Datos Personales N° 25.326 (Ley de *Habeas Data*) y la

Declaración de Helsinki en su última versión (Fortaleza 2013).

Resultados

Se incluyeron 332 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 55 meses (m). Las características más importantes fueron: sexo femenino (51%), mediana de edad 60 años (51 - 68), 50 pacientes (15%) con grado histológico 3A, el 55% estadio IV, 91 pacientes (27.4%) con síntomas B y fueron estratificados como alto riesgo 112 (34%) en FLIPI1, 61 pacientes (23.7%) en FLIPI2 y 63 (32.3%) en PRIMA PI.

Todos los pacientes fueron tratados con IQT: 221 (66.8%) R-CHOP, 32 (9.7%) R-bendamustina, 62 (18.7%) R-CVP, 3 (0.9%) R-miniCHOP, 13 (3.9%) otros esquemas. La respuesta fue evaluada por PET-TC en 216 pacientes (67.1%), se logró RC en 265 (80.3%) y RP en 46 (13.9%). Recibieron mantenimiento con rituximab 250 pacientes (75,8%). Se observó recaída/ progresión en 91 pacientes (27.9%) y pérdida de seguimiento en 1.

De la totalidad, 46 pacientes (13,8%) tuvieron evento POD24. Se describe el estudio de proporciones para todas las variables en la tabla 1. Se identificaron como variables con diferencia estadísticamente significativa la LDH, la presencia de síntomas B, β 2 microglobulina y eritrosedimentación. El análisis univariado se describe en la tabla 2 y los OR ajustados del análisis multivariado en la tabla 3. De acuerdo con este análisis, los factores asociados en forma independiente fueron la presencia de síntomas B y la LDH. En el modelo multivariable ajustado sólo la LDH elevada conserva el efecto como factor predictor de POD24. No pudo incluirse la β 2 microglobulina por falta de datos en las historias clínicas (135 pacientes).

La SG a 60 m fue 95% (IC 95% 91-98) para el grupo NO POD24 y 63% (IC 95% 46-76) para el grupo POD24, con un HR 7,44 (IC 95% 2,70-14,92) y una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Figura 1). La diferencia en SG también resultó estadísticamente significativa si comparamos la SG de los pacientes POD24 con aquéllos con recaída posterior a los 2 años HR 3,51 (1,45 - 8,52) (Figura 2).

Discusión

Los pacientes con LF que reciben tratamiento de primera línea con IQT y que evolucionan con POD24 tienen SG significativamente menor⁽⁴⁾. En nuestro

estudio se encontró diferencia significativa en SG entre POD24 vs NO POD24, reforzando su impacto negativo en SG y validándolo como factor pronóstico en una cohorte independiente. Incluso si comparamos los pacientes POD24 vs aquellos que presentaron recaída posterior a 2 años en este estudio, esta diferencia en SG continúa siendo estadísticamente significativa.

Actualmente, el desafío es desarrollar herramientas que nos permitan identificar estos pacientes al momento del diagnóstico. En el año 2017 se publicó un análisis multivariado donde se encontró asociación entre las variables FLIPI alto, β_2 microglobulina elevada, LDH elevada y síntomas B, con un riesgo incrementado de sufrir evento POD24⁽⁵⁾. Un estu-

Tabla 1. Descripción de la muestra

Variables	NO-POD24 n=286	POD24 n=46	p
Edad ~ años Mediana - RIQ	60 (51- 68)	59 (50- 69)	0,8
Sexo n (%)			
Femenino	146 (51)	23 (50)	1
Grado histológico 3A n (%)	43 (16,4)	7 (16,7)	0,9
Estadio n (%)			
I-II	128 (44,7)	20 (43,4)	0,77
III-IV	158 (55,2)	26 (56,5)	
Síntomas clínicos n (%)			
Síntomas B	72 (22,2)	19 (41,3)	0,03
Diámetro tumoral (cm) ≥ 6	164 (57,3)	29 (63)	0,88
Compromiso de MO	119 (41,6)	21 (45,6)	0,74
Compromiso extranodal	106 (37,2)	12 (26,1)	0,19
PS (ECOG)			
0-1	265 (92,6)	42(91,3)	0,2
2-3	19 (6,6)	4 (8,6)	
SUV _{max} PET basal n (%)			
$\geq 5 < 10$	55 (19,2)	4 (8,7)	0,12
≥ 10	55 (19,2)	7 (15,2)	
Ki 67 (%) biopsia n (%)			
< 40	247 (86,4)	43 (93,5)	0,43
40-60	35 (12,2)	3 (6,5)	
> 60	4 (1,4)	0 (0)	
Análisis de laboratorio Mediana - RIQ			
Hemoglobina (gr/dl)	13,4 (12,4 -14,0)	13 (12,3- 14,7)	0,73
LDH (UI/l)	262 (177 - 360)	314(218- 413)	0,04
β_2 microglobulina (mg/l)	2,6 (1,7- 3,6)	3,1 (2,1- 4,1)	0,04
Eritrosedimentación (mm/h)	12 (7-22)	16 (9-55)	0,04
Riesgo alto n (%)			
FLIPI	94 (33,2)	18 (39,1)	0,73
FLIPI 2	51 (23,2)	10 (27,8)	0,46
PRIMA PI	55 (32,2)	8 (33,3)	0,44

dio similar, publicado el mismo año, reportó como variables asociadas a evento POD24 el FLIPI alto, $\beta 2$ microglobulina elevada, sexo masculino y el PS ≥ 2 ⁽⁶⁾.

Nuestra evidencia indica que a mayor nivel de LDH hay mayor probabilidad de evento POD24. En nuestro estudio ninguno de los 3 índices pronósticos analizados permitió predecir qué pacientes experimentarán POD24.

Conclusión

A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo y del número limitado de pacientes incluidos, reportamos

datos locales no disponibles hasta el momento. La incidencia POD24 en la población estudiada resultó similar a lo reportado en la literatura y logramos reforzar la utilidad de POD24 como factor predictor negativo de SG.

De acuerdo con nuestros datos, la variable al diagnóstico que se asocia a POD24 fue el aumento LDH. Ninguno de los 3 índices logró identificar los pacientes que presentaron evento POD24. Serán necesarios nuevos marcadores clínicos y/o biológicos que permitan identificar los pacientes con riesgo POD24, que se podrían beneficiar de una terapia adaptada.

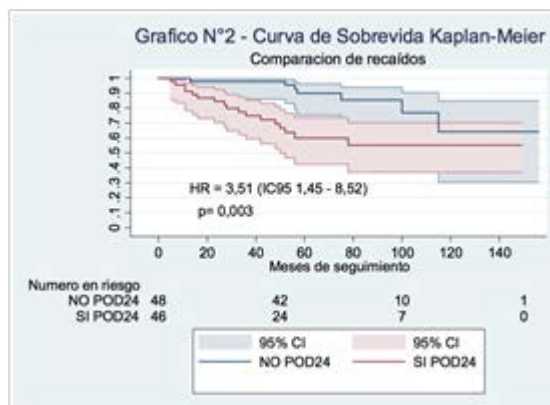
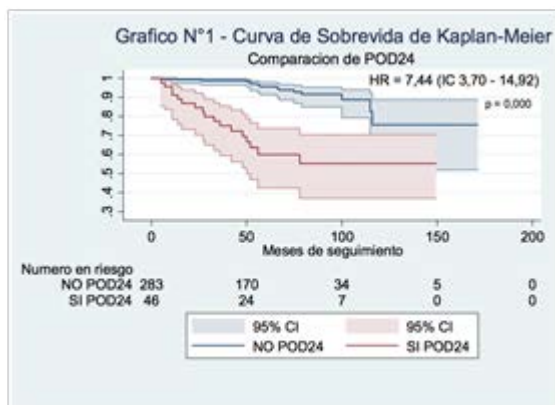
Tabla 2. Análisis independiente – POD24

Variable	OR (ES)	IC	p
Sexo masculino	1,04 (0,33)	0,55 – 1,94	0,895
Edad (años)	1,03 (0,05)	(0,92 – 1,15)	0,529
LDH	1,27 (0,14)	(1,01 – 1,60)	0,037
Eritrosedimentación	1,12 (0,07)	(0,99 – 1,27)	0,062
Síntomas B	2,09 (0,68)	(1,09 – 3,98)	0,025

Tabla 3. Análisis multivariado – POD24

Variable	OR (ES)	IC	p
Sexo masculino	1,45 (0,55)	0,69 – 3,05	0,320
Edad (años)	1,03 (0,06)	0,90 – 1,17	0,656
LDH	1,43 (0,20)	1,08 – 1,89	0,010
Eritrosedimentación	1,09 (0,07)	0,95 – 1,24	0,184
Síntomas B	1,76 (0,69)	0,82 – 3,80	0,145

Figuras 1 y 2. Curva de sobrevida global



Conflictos de interés: Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Raffo y Pint Pharma por concepto de asesorías. Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie, AstraZeneca y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas.

Andrea Rodriguez declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y por parte de Roche y Raffo por asesorías en las que ha participado. Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Teva y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Abbvie, Merck y Takeda por consultorías / asesorías en las que ha participado. Juan Arriola declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte de Takeda, Sanofi, Janssen y Raffo por concepto de asesorías en las que ha participado. Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Sandoz por concepto de conferencias y actividades educativas. Por parte de Takeda, Roche y Raffo por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. José Luis Trucco declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Takeda y AstraZeneca por concepto de conferencias y por parte de Raffo y Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Victoria Otero declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías. Miguel Angel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca, Varifarma y Pint Pharma por concepto de conferencias. Honorarios por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca y Merck por concepto de consultorías / asesorías. Maria Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz y AstraZeneca por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P y col. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.
2. Federico M, Bellei M, Marcheselli L y col. 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;27(27):4555-4562.
3. Bachy E, Maurer MJ, n TMHaberman y col. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49-58.
4. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL y col. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522.
5. Casulo C y col. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*. 2017;130:412.
6. Sorigue M y col. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *HematolOncol*. 2017;35(4):520-527.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.