

GELTAMO - Comité de linfomas indolentes

GUÍA CLÍNICA para el
**Diagnóstico
y Tratamiento
del Linfoma Folicular**



Esta guía de práctica clínica ha sido elaborada y cuenta con el aval científico de GELTAMO (Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea):



Secretaría Científica de GELTAMO

c/ Aravaca Nº 12 1ºB

28040 Madrid

sc@geltamo.com

Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la información: los autores

© de la edición: Grupo Español de Linfomas y
Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)

Diseño, Composición y Maquetación:

Treelogy Medical Marketing S.L. (2022)

ISBN: 978-84-09-44428-1

Depósito Legal: M-25185-2022

COORDINACIÓN:

▶▶ Armando López-Guillermo.

Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona.

▶▶ Juan-Manuel Sancho.

Servicio de Hematología Clínica, ICO-IJC-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona.

AUTORES:

▶▶ Sara Alonso.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

▶▶ Marcio Andrade.

Grupo de Investigación en Hematología, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, IMIM-Parc de Salut Mar, Barcelona.

▶▶ Ana Jiménez-Ubieto.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

▶▶ Pablo Mozas.

Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona.

▶▶ Francisco Javier Peñalver.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Universidad Rey Juan Carlos), Madrid.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico	Mto.: mantenimiento
ARN: ácido ribonucleico	NA: no alcanzado/a
B: bendamustina	ND: no descrito/a
BNLI: <i>British National Lymphoma Investigation</i>	NGS: <i>next generation sequencing</i>
C(H)OP: ciclofosfamida, (doxorubicina), vincristina y prednisona	O: obinutuzumab
CAR-T: células T con receptores de antígenos quiméricos	OMS: Organización Mundial de la Salud
CHVP: ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y prednisona	PCR: reacción en cadena de la polimerasa, de sus siglas en inglés
EMA: Agencia Europea del Medicamento, de sus siglas en inglés	PET: tomografía por emisión de positrones, de sus siglas en inglés
FDG: [¹⁸ F]-fluorodesoxiglucosa	PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada
FGF: factor de crecimiento de fibroblastos, de sus siglas en inglés	PRIMA-PI: <i>PRIMA-pronostic index</i>
FISH: hibridación fluorescente <i>in situ</i>	R: rituximab
FLIPI: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>	RC: respuesta completa
FLIPI2: <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2</i>	RM: resonancia magnética
FM: fludarabina y mitoxantrona	RP: respuesta parcial
GELF: <i>Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires</i>	RT: radioterapia
GEP: perfiles de expresión génica, de sus siglas en inglés	SAKK: <i>Swiss Group for Clinical Cancer Research</i>
ICC: <i>International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms</i>	SPD: suma del producto de los diámetros
IFN: interferón	SG: supervivencia global
IGHV: gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas	SLP: supervivencia libre de progresión
ILI: <i>Italian Lymphoma Intergroup</i>	SP: sangre periférica
IPI: índice de pronóstico internacional	SUV_{max}: valor estandarizado de captación máximo
ISFN: neoplasia folicular <i>in situ</i> , de sus siglas en inglés	TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
LDH: lactato deshidrogenasa	TC: tomografía computarizada
LF: linfoma folicular	TMTV: volumen metabólico tumoral total, de sus siglas en inglés
MALT: tejido linfoide asociado a mucosa, de sus siglas en inglés	TNF: factor de necrosis tumoral, de sus siglas en inglés
MBR: <i>major breakpoint region</i>	TPA: forbol-12-miristato-13-acetato
MCP: mitoxantrona, clorambucilo y prednisona	VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial, de sus siglas en inglés
MCR: <i>minor cluster region</i>	VHB: virus de la hepatitis B
MO: médula ósea	VHC: virus de la hepatitis C
	VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
	VSG: velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	9
2	DIAGNÓSTICO	11
	2.1 Histología.....	11
	2.2 Inmunofenotipo.....	12
	2.3 Genética y biología molecular.....	13
	2.4 Nuevas entidades.....	15
	2.5 Proceso diagnóstico del linfoma folicular.....	17
	2.6 Recomendaciones.....	18
3	ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO	21
	3.1 Estudios iniciales.....	21
	3.2 Pronóstico.....	27
	3.3 Recomendaciones.....	33
4	TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA Y MANTENIMIENTO	35
	4.1 Estadio localizado.....	36
	4.2 Estadios avanzados.....	36
	4.3 Tratamiento de mantenimiento o consolidación.....	41
	4.4 Otras consideraciones.....	42
	4.5 Recomendaciones.....	43
5	TRATAMIENTO EN RECAÍDA O PROGRESIÓN	47
	5.1 Consideraciones generales en el manejo de las recaídas.....	47
	5.2 Tratamiento de la primera recaída o progresión.....	49
	5.3 Tratamiento de segunda o posterior recaída.....	52
	5.4 Recomendaciones.....	56
6	TRATAMIENTO DE FORMAS ESPECIALES	59
7	RESUMEN DE RECOMENDACIONES	65
8	BIBLIOGRAFÍA	71

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoide B que deriva de células del centro del folículo linfoide del ganglio linfático. Constituye una entidad relativamente homogénea y bien caracterizada, tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista biológico, y constituye el paradigma de linfoma indolente. El LF es el segundo tipo de linfoma en frecuencia en el mundo occidental, lo que representa alrededor del 20% de todos los pacientes (19% en el estudio de GELTAMO¹). Aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida, el LF es propio de adultos mayores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 60 años, mientras que es excepcional por debajo de los 20 años. Desde un punto de vista clínico, los pacientes con LF tienen un pronóstico favorable, con una supervivencia global (SG) que en los estudios más actuales llega o supera los 20 años desde el diagnóstico. Sin embargo, aunque los pacientes suelen responder bien al tratamiento, todavía la mayor parte de ellos van a recaer en algún momento. En este contexto, puede ser difícil seleccionar cuál es el mejor tratamiento para cada momento de la enfermedad.

Hace prácticamente una década de la publicación de la antigua guía terapéutica de GELTAMO para el LF y hay que reconocer que el conocimiento ha variado y es necesaria una remodelación a fondo, que es el objetivo de la presente guía. En las páginas siguientes se intentará dar una visión objetiva sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LF en las diferentes situaciones clínicas. Además de la descripción, que pretende ser breve y bien documentada, al final de cada capítulo se añaden las recomendaciones formales con el nivel de evidencia. Para esto último, se ha utilizado, como en las otras guías del grupo, el sistema "GRADE" que proporciona información sobre la fuerza de la recomendación (fuerte – grado 1; débil – grado 2) y la calidad de la evidencia (alta – A; moderada – B; baja – C; muy baja – D).²

DIAGNÓSTICO

2. DIAGNÓSTICO

2.1 HISTOLOGÍA

Definición:

El LF es una neoplasia de linfocitos B centrofoliculares, centrocitos y centroblastos (o células grandes transformadas), que adoptan un patrón nodular (o folicular), al menos parcialmente, aunque puede tener áreas difusas más o menos extensas.³⁻⁵

Patrones histológicos:

En el patrón folicular del LF, en contraposición con los centros germinales reactivos, no existe una polarización de los centrocitos y centroblastos en el interior del centro germinal, sino que adoptan una localización aleatoria. Asimismo, es poco frecuente observar cuerpos tingibles (macrófagos).

En algunos casos, los centrocitos o centroblastos pueden ocupar los espacios interfoliculares creando un patrón difuso. Cuando esta expansión se realiza a expensas de centrocitos, la relevancia clínica parece ser menos importante, aunque siempre debería constar en el diagnóstico el porcentaje de infiltración difusa. Las células neoplásicas interfoliculares serían en este caso centrocitos más pequeños que aquellos de los centros germinales, con un contorno nuclear menos irregular, y pueden mostrar diferencias inmunofenotípicas respecto a las células de los centros germinales. Sin embargo, cuando se documentan áreas difusas constituidas exclusiva o principalmente por centroblastos, sin persistir las redes dendríticas foliculares (CD21/CD23 negativo), nos encontramos ante posibles áreas de linfoma difuso de célula grande, y el porcentaje de cada tipo de infiltración, LF y linfoma difuso de células grandes debe documentarse. Desde un punto de vista práctico, estos casos deben tratarse como linfomas agresivos.^{3,6,7}

Grado histológico:

Se establece según el número de centroblastos visualizados en cada campo de gran aumento (se requiere contar, al menos, 10 campos).

- ▶▶ Grado 1: 0-5
- ▶▶ Grado 2: 6-15

Es preferible agrupar estos dos grados, sin diferencias clínicas entre ambos, como LF grado 1-2, dada la variabilidad entre diferentes observadores para realizar la distinción.³⁻⁵

- ▶▶ Grado 3A: >15 (con centrocitos presentes)
- ▶▶ Grado 3B: >15 (no hay centrocitos)

En todos ellos estarían conservadas las redes dendríticas interfoliculares, ya que la presencia de >15 centroblastos y patrón difuso (ausencia de conservación de redes dendríticas) es suficiente para el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes. Hay que tener en cuenta que el LF 3B se considera biológica y clínicamente más parecido al linfoma difuso de células grandes que al resto de LF. La presente guía excluye específicamente este grupo de las recomendaciones terapéuticas.

En la nueva clasificación de los linfomas de la OMS⁵ los grados 1, 2 y 3A, excluyendo las formas con patrón difuso o morfología blastoide, se agrupan bajo la denominación de “LF clásico” y no es necesario indicar el grado histológico. El grado 3B pasa a denominarse LF de células grandes B y se añade un tercer grupo denominado LF de rasgos no comunes que incluiría la variante citológica blastoide y la variante difusa. La clasificación International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms (ICC)⁴ mantiene la denominación previa.

2.2 INMUNOFENOTIPO

Las células del LF expresan marcadores B, tales como CD19, CD20, CD22 y CD79a, así como BCL2, BCL6 y CD10. Habitualmente, es negativa la expresión de CD5 y CD43. En ocasiones, algún LF de alto grado pierde la expresión de CD10, pero mantiene la de BCL6; la expresión de CD10 es más frecuente en las zonas foliculares y menos en otras localizaciones. Por otro lado, la ausencia de expresión de BCL2 puede estar justificada por un grado histológico avanzado o por mutaciones en este gen que comprometen el fenotipo de la proteína que debe ser reconocida por los anticuerpos empleados. Los casos CD10 negativos que expresen MUM1/IRF4 deben ser estudiados para descartar reordenamiento de *IRF4*. De igual modo, en los pacientes con LF de grado 3B y expresión de IRF4/MUM1 mediante inmunohistoquímica, en particular en edades jóvenes, se debería descartar la presencia de alteraciones genéticas de *IRF4*.⁴

2.3 GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Citogenética convencional

Mediante cultivos celulares de 72 horas, estimulados con TPA, pueden identificarse anomalías secundarias con potencial valor pronóstico. Se considera una técnica recomendable para realizar en muestras cuya infiltración ya se ha determinado mediante otros métodos.

Hibridación Fluorescente In Situ (FISH)

Reordenamiento de BCL2

Es característica del LF la traslocación t(14;18)(q32;q21), que produce el reordenamiento del gen *BCL2* con el promotor del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV). Alternativamente, el gen *BCL2* se puede reordenar con los genes de las cadenas ligeras. No debe olvidarse que existen LF sin traslocación de *BCL2* y que, por otro lado, la traslocación de *BCL2* de forma aislada no es suficiente para el diagnóstico de linfoma. La traslocación t(14;18) está presente en el 90% de los LF de grado 1-2, 75% de los LF grado 3A y 30% de los LF grado 3B. Por otro lado, se observa hasta en un 20-30% de linfomas difusos de células grandes e incluso puede encontrarse en individuos sanos.

Debido a la variabilidad en los puntos de ruptura del gen *BCL2*, el método más sensible y específico para la identificación del reordenamiento es la FISH. El estudio de FISH se considera recomendable para apoyar el diagnóstico en casos de histología atípica o inmunofenotipo variante, y como apoyo en general para el diagnóstico en aquellas muestras donde se haya evidenciado infiltración mediante otras técnicas.³

Reordenamiento de BCL6 y otras alteraciones estructurales

Pueden detectarse reordenamientos de *BCL6* en hasta el 5-15% de los LF⁸, en su mayoría de grado 3B.⁹ En determinados subtipos de LF (como la variante difusa o el LF tipo pediátrico)^{3,10} son frecuentes las alteraciones de 1p36, donde se localiza el gen *TNFRSF14*. Otras posibles anomalías son las mutaciones, alteraciones numéricas y/o pérdida de heterocigosidad.

Biología molecular

Reordenamiento IGH::BCL2

La biología molecular posee una elevada sensibilidad y puede utilizarse de forma experimental para el seguimiento de la enfermedad residual mínima. Si se realiza esta monitorización, se recomienda hacer la PCR al diagnóstico para confirmar que existe el reordenamiento y que es detectable por esta técnica. Los *primers* habituales detectan el reordenamiento en un 50-60% de los casos. Están diseñados para cubrir los transcritos originados a partir de los puntos de corte en las regiones de *BCL2* más comúnmente implicadas: *major breakpoint region* (MBR) y *minor cluster region* (MCR), entre otros.¹¹

Reordenamiento IGHV

El interés del estado mutacional de IGHV es de investigación para monitorizar la enfermedad residual y como prueba de clonalidad en algunos casos. Su dificultad radica en que, al tratarse de una neoplasia con origen en el centro germinal, muchas células llevan a cabo la hipermutación somática de las regiones hipervariables de la cadena pesada de inmunoglobulinas, incluso tras abandonar los centros germinales (*ongoing somatic hypermutation*). Esto dificultaría una buena alineación de los *primers* utilizados para realizar la amplificación mediante PCR para el estudio posterior del segmento VDJ y determinación de clonalidad. Sin embargo, los *primers* de BIOMED-2 han solventado en parte esta problemática, de manera que en la actualidad la detección de clonalidad mediante esta técnica (utilizando métodos convencionales) se aproxima al 90%. De hecho, llega al 100% si al estudio de la región VDJ se añaden el estudio restringido del reordenamiento DJ y el estudio de reordenamiento de cadenas ligeras.³

Técnicas de secuenciación masiva

Se consideran técnicas opcionales o de investigación para estudiar el patrón mutacional (ADN) o de expresión (ARN) del LF. Así, se han observado alteraciones frecuentes de algunos genes en el LF. Este es el caso de *BCL2* (ya mencionado), *KMT2D* (antes llamado MLL2), *TNFRSF14*, *EZH2* (que codifica para una metiltransferasa), *CREBBP* (que codifica para una proteína implicada en la coactivación transcripcional de diversos factores de transcripción) y *BCL6*.^{12,13} Son mucho menos frecuentes las alteraciones en

TP53 y *MYC*; ambas se han relacionado, junto a otras, con la transformación histológica a linfomas agresivos.^{13,14}

Se han diseñado índices pronósticos que integran algunas de estas mutaciones; destaca el m7-FLIPI, que tiene en cuenta *EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* y *CARD11*.¹⁵ Sin embargo, la reproducibilidad todavía está por demostrar, de manera que, por el momento, no existe ninguna recomendación de estudios moleculares de secuenciación que de forma estandarizada puedan predecir un mayor riesgo de progresión o transformación y que, por lo tanto, deban realizarse a día de hoy dentro de la rutina asistencial.

2.4 NUEVAS ENTIDADES

Junto a la gran mayoría de pacientes con LF de origen eminentemente ganglionar, en la anterior clasificación de la OMS³ se distinguían una serie de variantes y nuevas entidades, algunas provisionales. Como se ha indicado algo más arriba, la quinta edición de la clasificación de la OMS⁵ distingue el LF clásico, el LF de células grandes (que sustituye al LF 3B) y las “formas no comunes del LF”, en las cuales a su vez se engloban el LF con centrocitos grandes o blastoide y el LF con patrón difuso. Esta última variante también se reconoce como entidad establecida en la clasificación ICC.⁴ El resto de variantes permanecen en las dos clasificaciones con escasas alteraciones.

LF variante difusa / linfoma centro-folicular sin reordenamiento de BCL2, CD23-positivo

Tradicionalmente se describe una variante difusa de LF, caracterizada por un patrón difuso predominante, en ausencia de reordenamiento IGHV y *BCL2*. Suele afectar a la región inguinal, con adenopatías de gran tamaño, y raramente diseminada. Suele ser CD10+ y CD23+, con un patrón de expresión típico de LF. Genéticamente se asocia a deleciones en 1p36.^{3,10,16} En la nueva clasificación de la OMS⁵ se mantiene este tipo dentro de las “formas no comunes del LF.” En la clasificación ICC se considera que el LF ganglionar sin reordenamiento de *BCL2* es muy heterogéneo, pero se propone un grupo específico sin reordenamiento de *BCL2*, CD23-positivo (“linfoma centro folicular sin reordenamiento de *BCL2*, CD23-positivo”) como una nueva entidad provisional, basada en la asociación entre CD23 y la mutación de *STAT6*, con enfermedad localizada, típicamente en la zona inguinal, y frecuentemente un patrón difuso.⁴

LF duodenal

Afecta principalmente a la segunda porción del duodeno. Suele diagnosticarse de forma incidental al realizar endoscopias, observándose formaciones poliposas de pequeño tamaño cuya biopsia muestra LF. Suele tratarse de histologías de bajo grado (1-2), con inmunofenotipo similar al del LF ganglionar. Es frecuente la traslocación t(14;18) y pueden observarse también alteraciones en 1p36; a nivel de expresión, recuerdan a una célula de memoria, con hipermutación somática de los genes de las cadenas de inmunoglobulinas, compartiendo características con el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) en cuanto a su perfil de expresión y al uso preferencial por determinados genes IGHV. Son menos complejos que otros linfomas foliculares (menos alteraciones), lo que explicaría el comportamiento típicamente indolente.

LF testicular

De aparición principalmente en población pediátrica. Sus distintivos respecto al LF ganglionar son el alto grado histológico habitual (3A) y, genéticamente, la ausencia de traslocación t(14;18) y presencia de alteraciones en *BCL6*.¹⁷

Neoplasia folicular “in situ”

Histológicamente podría pasar desapercibido y para su diagnóstico es imprescindible el estudio inmunohistoquímico. Se caracteriza por un patrón de células B que expresan intensamente *BCL2* y *CD10* en centros germinales de ganglios linfáticos con arquitectura conservada y aspecto reactivo. Estas células están limitadas al centro germinal, sin compromiso del espacio interfolicular.^{3,18} Pueden aparecer acompañando a otras histologías. Genéticamente, se caracterizan por la traslocación t(14;18)(q32;q21) y muy pocas alteraciones adicionales acompañantes, como mutaciones en *EZH2* y deleciones en 1p36. Esto sugiere que podría tratarse de una fase muy precoz del proceso de linfomagénesis.³

LF de tipo pediátrico

Considerada entidad definitiva en la 4ª edición de la clasificación de la OMS, se mantiene en las clasificaciones actuales. Su nombre (“tipo pediátrico”) hace referencia a sus características histológicas, pues puede aparecer

tanto en niños como en adultos. Afecta predominantemente a los ganglios cervicales, el anillo de Waldeyer y también a los testículos. Histológicamente, se identifica por ser un linfoma con grandes folículos linfoides, rasgos citológicos blastoides y, por tanto, un alto índice proliferativo. La expresión de *BCL2* es baja o nula, y genéticamente, carece del reordenamiento de *BCL2*, *BCL6* o *MYC*. El grado histológico más frecuente con que se presenta es el grado 3 y las últimas recomendaciones hacen hincapié en el diagnóstico diferencial con el subtipo 3B. Aquellos casos que presenten focos de linfoma difuso de células grandes deberán ser excluidos de esta entidad. Genéticamente, es frecuente la alteración de 1p36.^{3,4,10}

Linfoma B de células grandes con reordenamiento de IRF4

Recogido como provisional relacionada con el LF en la anterior clasificación, ahora pasaría a entidad definitiva relacionada con el linfoma difuso de células grandes. Suele afectar a niños y adultos jóvenes. Típicamente presenta un patrón de afectación localizado predominantemente en ganglios cervicales y el anillo de Waldeyer. La expresión intensa de *IRF4* (*MUM1*) se observa habitualmente con la de *BCL6*, en general con alta actividad proliferativa. Estos linfomas pueden tener un patrón folicular, folicular y difuso o difuso, pero habitualmente mantienen al menos parcialmente un patrón folicular de crecimiento. El FISH para detectar el reordenamiento de *IRF4* sería necesario para establecer el diagnóstico.^{4,5,19}

2.5 PROCESO DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA FOLICULAR

Biopsia escisional

El procedimiento de elección para llevar a cabo el diagnóstico de un LF sigue siendo la biopsia escisional del ganglio linfático o del tejido afectado siempre que este sea accesible quirúrgicamente [1A].²⁰ Es **muy recomendable** documentar con una nueva biopsia las recaídas o las potenciales transformaciones a lo largo del curso de la enfermedad [1A].²¹

Otras biopsias

Biopsia mediante aguja gruesa: debería limitarse a pacientes mayores, clínicamente no candidatos a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas, o con afectación de zonas de muy difícil acceso quirúrgico²⁰, por su menor rentabilidad diagnóstica, principalmente en pacientes con linfomas compuestos o con transformación histológica.²²

Biopsia guiada: en los casos en los que existan dudas sobre una posible transformación, se recomienda la realización de biopsia guiada por PET-TC, accediendo a aquellas áreas con SUV elevados con el objetivo de descartar un área de linfoma agresivo.²³

2.6 RECOMENDACIONES

- ▶▶ El diagnóstico de un LF debe basarse, siempre que sea posible, en una biopsia escisional, idealmente de un ganglio linfático **[1A]**.
- ▶▶ Es muy recomendable documentar con una nueva biopsia las recaídas o las potenciales transformaciones a lo largo del curso de la enfermedad **[1A]**.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO

3. ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO

3.1 ESTUDIOS INICIALES

El propósito de la evaluación inicial tras el diagnóstico de un linfoma folicular (LF) es la obtención, mediante la historia clínica, la exploración física y diversas pruebas complementarias, de las características relativas a su extensión y los factores pronósticos, que, en gran medida, van a determinar el tratamiento.

La **anamnesis** constituye el primer paso en la evaluación del paciente con LF. A través de la anamnesis se obtendrán datos sobre, entre otros, la presencia de sintomatología B (fiebre termometrada superior a 38°C, sudoración de predominio nocturno o pérdida inexplicada de peso > 10% del peso corporal en los últimos 6 meses), uno de los factores relacionados con el pronóstico en algunos estudios en LF^{24,25}, que generalmente suele ser reflejo de carga tumoral elevada y, de hecho, de recomendación de administrar tratamiento según los criterios del *Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires* (GELF), de la *British National Lymphoma Society* (BNLI)^{26,27} o del *Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK)²⁸ (**Tabla 1**). Sin embargo, ninguno de los dos índices pronósticos de más amplia utilización en LF como son el Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI)²⁹ y el FLIPI2 (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2*)³⁰ incluyen la sintomatología B entre los factores pronóstico que constituyen dichos índices y las recientes recomendaciones de evaluación y clasificación de los linfomas³¹ excluyen la necesidad de denominar con el sufijo "B" la presencia de dichos signos en la evaluación de los pacientes con linfoma.

Tabla 1. Criterios de alta carga tumoral en linfoma folicular según el GELF,²⁶ la BNLI²⁷ y la SAKK²⁸

Criterios GELF ²⁶ de alta carga tumoral	Criterios BNLI ²⁷ de alta carga tumoral	Criterios SAKK ²⁸ de alta carga tumoral
<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Tamaño de la mayor adenopatía o afección extraganglionar ≥ 7 cm ▶▶ Tres o más áreas ganglionares, cada una con un diámetro superior a 3 cm ▶▶ Síntomas B ▶▶ Derrame pleural o peritoneal independientemente del contenido celular ▶▶ Esplenomegalia por debajo de la línea umbilical ▶▶ Síndrome compresivo ▶▶ Leucemización (células malignas circulantes $\geq 5 \times 10^9/L$) o citopenias neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$, plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Síntomas B o prurito ▶▶ Enfermedad generalizada rápidamente progresiva en los últimos 3 meses ▶▶ Infiltración de órgano vital ▶▶ Infiltración significativa en médula ósea que provoque citopenias en sangre periférica (leucocitos $< 3 \times 10^9/L$, hemoglobina < 100 g/L o plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) ▶▶ Lesiones óseas detectadas por rayos X o gammagrafía que podrían provocar fracturas patológicas ▶▶ Infiltración renal (incluso si la función renal es normal) ▶▶ Infiltración hepática macroscópica 	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Síntomas B ▶▶ Adenomegalias o esplenomegalias sintomáticas ▶▶ Progresión clínicamente significativa de adenopatías, esplenomegalia u otras lesiones del linfoma (50% de incremento en el tamaño en un período de al menos 6 meses) ▶▶ Al menos 3 localizaciones ganglionares con adenopatías > 3 cm ▶▶ Enfermedad voluminosa (> 7cm) ▶▶ Hemoglobina < 100 g/L ▶▶ Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ (debido a infiltración de médula ósea o esplenomegalia)

Respecto a la **exploración física**, las mismas recomendaciones informan de que en ella se debe incluir la medición de todos los grupos ganglionares accesibles y del hígado y el bazo, estos últimos expresados en centímetros

bajo el reborde costal en la línea medioclavicular, aunque la manera correcta de referirse a las organomegalias vendrá determinada por los hallazgos de la tomografía computarizada (TC).³¹

Las determinaciones **analíticas** básicas deben incluir aquellos parámetros que permitan la determinación de los índices pronósticos de utilización más común en LF³¹, entre ellos un hemograma (con recuento diferencial) y bioquímica séricas, que incluya, entre otros, determinación de lactato deshidrogenasa (LDH) y beta-2 microglobulina, que son factores pronósticos reconocidos y están incluidos en el FLIPI (LDH), el FLIPI2 (LDH y beta-2 microglobulina) o el más reciente PRIMA-*Prognostic Index* (PRIMA-PI).³² El proteinograma puede revelar presencia de banda monoclonal en algunos pacientes con LF. Algunos parámetros de fácil determinación como la albúmina se han relacionado con el pronóstico³³, al igual que algunas citocinas y factores de crecimiento cuya determinación no es práctica habitual, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), entre otros.³³ Debe realizarse asimismo el cribado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como de los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). La determinación de otros parámetros de laboratorio y evaluaciones adicionales encaminadas a la valoración de comorbilidades puede ser útil y debe ser parte de la evaluación en pacientes con linfoma.³¹

La determinación de **marcadores moleculares**, como el reordenamiento de los genes *IGH::BCL2* o el del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (*IGHV*), puede tener interés, dada la evidencia creciente del valor pronóstico de la enfermedad residual mínima.³⁴ En este sentido, la congelación de muestras de suero y plasma debería considerarse en la evaluación (tanto inicial como en diferentes momentos de la evolución) de los pacientes con LF con el fin de disponer de muestras en las que puedan determinarse futuros marcadores diagnósticos y pronósticos.

La evaluación mediante **técnicas de imagen** es el estándar para el estudio de extensión y evaluación de la carga tumoral que, en la práctica, constituye uno de los principales factores a la hora de decidir el tratamiento en cada paciente. El estadio se ha establecido, como en el resto de linfomas, de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor³⁵, aunque más recientemente se propuso una modificación³¹ (**Tabla 2**) basada en la práctica general de tratar a los pacientes en función de si presentan enfermedad localizada (estadios I y la mayor parte de los estadios II) o avanzada (estadios III y IV). Frente a la evaluación convencional por TC, la tomografía por emisión de positrones (PET), preferiblemente en combinación con TC (PET-TC) se ha

convertido en la actualidad en el estándar para el estudio de extensión y la evaluación de la respuesta en la mayor parte de linfomas con avidéz para la [¹⁸F]-fluorodesoxiglucosa (FDG), entre los que se encuentra el LF [1A].³¹ La utilización de la PET-TC conlleva con frecuencia un cambio de estadio en pacientes con LF, generalmente aumentando el estadio, aunque no siempre comporta un cambio en la actitud terapéutica. Un estudio multicéntrico italiano³⁶ en 142 pacientes con LF evaluados al diagnóstico identificó un mayor número de áreas ganglionares en un 32% de los pacientes (46 de 142), y también extraganglionares, con la utilización de PET respecto a la evaluación convencional por TC, lo cual modificó el FLIPI (aumentó en un 18% y disminuyó en un 6%); el impacto fue mayor en los pacientes con estadio localizado, donde hasta un 62% (15 de 24 casos) con enfermedad localizada aumentaron el estadio tras la realización de PET. En línea con estos resultados, las vigentes recomendaciones de evaluación y clasificación de los linfomas³¹ posicionan la necesidad de realizar PET-TC en LF como parte del estudio de extensión inicial, y también en la evaluación de la respuesta tras tratamiento. La TC con contraste puede ser útil en el contexto de ensayos clínicos de cara a una medición más exacta de las adenopatías, en la distinción de adenopatías y asas intestinales, en el contexto de compresión/trombosis de vasos mediastínicos/centrales, y en la planificación de radioterapia.³¹ Aunque el sufijo “X” para determinar la presencia de masa voluminosa ya no es necesaria, se recomienda indicar el tamaño de la masa de mayor tamaño, que en el caso del LF constituye uno de los criterios para indicar tratamiento según los criterios GELF.²⁶ Se han propuesto diversos tamaños para calificar la presencia de masa voluminosa en algunos subtipos de linfoma, y en el caso del LF quedaría definida entre 6 cm³¹ y 7 cm.³⁷

Tabla 2. Sistema de estadificación revisado para linfomas ganglionares primarios.³¹

Estadio	Infiltración	Afección extraganglionar (E)
Limitado		
I	Un ganglio o un grupo de ganglios adyacentes	Lesiones extraganglionares solitarias sin afección ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares en el mismo lado del diafragma	Estadio I o II por extensión ganglionar con infiltración extranodal limitada por contigüidad
II voluminoso (“bulky”)*	Igual a estadio II, con enfermedad voluminosa	No aplica
Avanzado		
III	Adenopatías en ambos lados del diafragma, adenopatías supradiaphragmáticas junto con infiltración esplénica	No aplica
IV	Infiltración extralinfática adicional no por contigüidad	No aplica

NOTA: la extensión de la enfermedad es determinada por tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) para los linfomas con avidéz por fluorodesoxiglucosa (FDG) y por tomografía computarizada (TC) sin avidéz por la FDG. Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo son considerados como regiones ganglionares.

*La consideración del estadio II voluminoso (“bulky”) como enfermedad localizada o avanzada vendrá determinada por la histología y un número de factores pronósticos.

Respecto a la evaluación de la infiltración en médula ósea (MO), a pesar de la elevada sensibilidad de la PET-TC en linfomas como el de Hodgkin y la mayoría de linfomas B difusos de célula grande, en el LF se continúa considerando necesaria su realización como parte del estudio inicial, con evaluación adicional por inmunohistoquímica y por citometría de

flujo.³¹ La determinación del característico reordenamiento *IGH::BCL2* en el diagnóstico y la evaluación de respuesta tras el tratamiento (como la enfermedad residual) se puede aconsejar en el momento actual solo como prueba de investigación en base a su significado pronóstico según los resultados de varios ensayos clínicos,³⁸ aunque sin traducción en decisiones terapéuticas por el momento.

Para la evaluación en el momento de la recaída pueden aplicarse las mismas recomendaciones relativas a la evaluación inicial. La obtención de una nueva biopsia en el momento de la recaída es del todo recomendable para descartar la posibilidad de una transformación histológica, para cuya realización puede ser de utilidad el PET-TC.³¹

La **Tabla 3** resume las recomendaciones acerca de las exploraciones complementarias a realizar en los pacientes con LF.

Tabla 3. Exploraciones y pruebas a realizar en pacientes con linfoma folicular.

Recomendadas	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Diagnóstico histológico ▶▶ Hemograma y recuento diferencial de leucocitos ▶▶ Bioquímica sérica con pruebas de función renal, biología hepática, uratos, LDH, beta-2 microglobulina y proteinograma ▶▶ Serologías completas frente a VHC, VHB, VIH ▶▶ Aspirado y biopsia de médula ósea ▶▶ TC y PET o PET-TC
Opcionales	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Inmunofenotipo linfocitario en SP y MO ▶▶ PCR cuantitativa de <i>IGH::BCL2</i> en SP/MO ▶▶ Citogenética en tejido tumoral y en MO ▶▶ Ecocardiograma o ventriculografía isotópica (especialmente en pacientes que vayan a recibir antraciclinas) ▶▶ Otras pruebas de imagen en función de las características del paciente o forma de presentación del LF (RM, ecografía...) ▶▶ Banco de muestras y tejidos para estudios posteriores
<p>LDH: lactato deshidrogenasa; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TC: tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; LF: linfoma folicular; RM: resonancia magnética.</p>	

3.2 PRONÓSTICO

Factores pronósticos en linfoma folicular

El pronóstico de los pacientes con LF es relativamente favorable, reflejo de su comportamiento, por lo general, indolente, con medianas de supervivencia que en la actualidad superan los 15 años.^{39,40} Por otra parte, las recaídas continuas son el patrón clínico que define a este linfoma, al igual que otros linfomas considerados también de bajo grado de malignidad, y muchas veces conducen al fallecimiento del paciente. El pronóstico del LF está determinado en la actualidad por la presencia de factores presentes en el momento del diagnóstico, aunque en los últimos años varios estudios han hecho hincapié en el significado pronóstico de algunas variables tras el tratamiento. Pese a la correlación entre estos factores y el pronóstico en pacientes con LF, casi ninguno se utiliza, fuera del contexto de ensayos clínicos, para modificar el tratamiento.

Factores pronóstico pre-tratamiento

Se han descrito diversos factores clínicos y analíticos que, en el momento del diagnóstico del LF, se relacionan con un pronóstico desfavorable, entre los que están la edad avanzada, el mal estado general, la sintomatología sistémica y la presencia de comorbilidad. También la carga tumoral elevada (por afección ganglionar o extraganglionar extensa, como ocurre en los estadios de Ann Arbor avanzados, o por masa tumoral voluminosa [*bulky*]), o las cifras de LDH séricas o de beta-2 microglobulina incrementadas, afectan de manera desfavorable el pronóstico.^{24,29,30,33} Los índices pronósticos utilizados en linfomas agresivos, como el Índice Pronóstico Internacional (IPI), parecen tener escasa capacidad para identificar los pacientes con LF de alto riesgo⁴¹, lo que ha llevado al desarrollo de índices pronósticos específicos para pacientes con LF, que recogen la influencia de algunas de estas variables clínico-biológicas clásicas, como el índice pronóstico del Italian Lymphoma Intergroup (ILI)²⁴ o los anteriormente mencionados FLIPI²⁹ y FLIPI2³⁰, o los más recientes PRIMA-PI³² e índice FLEX⁴¹, que diferencian 3 grupos de riesgo claramente respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) (**Tabla 4**). A pesar de la validez y reproducibilidad de estos índices pronósticos en las distintas series, su utilidad en la práctica clínica es limitada a la hora de establecer el tratamiento más adecuado para cada paciente en función de la categoría de riesgo [1A].

La incorporación de nuevos factores pronósticos posiblemente vendrá de la mano de la implementación de las modernas técnicas empleadas en el estudio de extensión y también en el diagnóstico. Algunos estudios recientes han señalado que la incorporación de la PET-TC en la evaluación del LF proporciona información pronóstica. Meignan *et al.*⁴³ han establecido un valor de corte de 510 cm³ del volumen metabólico tumoral total (*total metabolic tumor volume*, TMTV), definido como la suma del volumen metabólico de todas las lesiones, para diferenciar dos grupos respecto a la SLP y SG. Cottreau *et al.*⁴⁴ describieron que un valor de SUV_{max} <9.4 g/mL también correlaciona con un peor pronóstico e incluso sugieren un índice pronóstico basado en el valor de SUV_{max} y beta-2 microglobulina, con mejor SLP para pacientes con SUV_{max} elevado y beta-2 microglobulina baja.

Las técnicas genético-moleculares, como el estudio de perfiles de expresión génica (*gene expression profile*, GEP) o las técnicas de secuenciación masiva (*next generation sequencing*, NGS) para la evaluación de mutaciones en células tumorales^{15,45-47} y del microambiente^{48,49}, utilizadas hasta el momento actual solo con fines de investigación, pueden proporcionar información pronóstica de gran interés. Las mutaciones en algunos genes de células tumorales han sido incluidas en un nuevo índice pronóstico mixto clínico-biológico, el m7-FLIPI, que incluye, además del estado general afectado (ECOG >1) y el FLIPI de alto riesgo, el estado mutacional de 7 genes (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* y *CARD11*)¹⁵ (Tabla 4), aunque la falta de disponibilidad de dichas técnicas o la dificultad en su estandarización hacen que por el momento no tengan aplicabilidad en la práctica clínica actual, al igual que otro índice pronóstico posterior basado en la expresión de 23 genes (mayoritariamente de células tumorales aunque también del microambiente).⁴⁷ Entre las mutaciones en las células tumorales que claramente afectan de manera adversa el pronóstico de los pacientes con LF están las de *TP53* que, aunque poco frecuentes al diagnóstico, se han asociado con menor SLP y SG^{15,50}, transformación histológica^{46,51-53} y mala respuesta a la inmunoterapia.⁴⁵ Sin embargo, a diferencia de otros síndromes linfoproliferativos, no existen datos hasta el momento que permitan guiar el tratamiento en función de estos estudios genéticos. El papel del microambiente también ha sido evaluado mediante técnicas de inmunohistoquímica, más accesibles en su realización, pero que asimismo adolecen de problemas relacionados con reproducibilidad y estandarización entre diferentes laboratorios. En general, la mayor parte de estudios indican que un elevado número de linfocitos T se asocia a un pronóstico favorable, mientras que el aumento de macrófagos, especialmente en pacientes que no reciben rituximab de mantenimiento, se relaciona en algunos estudios

con progresión y peor pronóstico.⁴⁹ En este sentido, a juicio de los autores, la congelación de muestras de tejido tumoral debería constituir parte de la evaluación inicial en los pacientes con LF, con el fin de disponer de muestras en las que puedan determinarse futuros marcadores diagnósticos y pronósticos.

Tabla 4. Índices pronósticos clásicos y nuevos en linfoma folicular.

ÍNDICE	Factores pronósticos	Categoría de riesgo (número de factores pronósticos)	% de pacientes	Supervivencia global a 5 años
ILI ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Edad >60 años ▶▶ VSG ≥ 30 ▶▶ Síntomas B ▶▶ >1 localización extraganglionar ▶▶ LDH sérica elevada ▶▶ Sexo varón 	Bajo (0-1)	64	90%
		Intermedio (2)	23	75%
		Alto (≥3)	13	38%
FLIPI ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Edad ≥60 años ▶▶ Estadio Ann Arbor III-IV ▶▶ Hemoglobina <120 g/L ▶▶ LDH sérica elevada ▶▶ >4 áreas ganglionares 	Bajo (0)	36	90,6%
		Intermedio (1-2)	37	77,6%
		Alto (3-5)	27	52,5%
FLIPI2 ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Edad >60 años ▶▶ Infiltración de médula ósea ▶▶ Hemoglobina <120 g/L ▶▶ β2-microglobulina elevada ▶▶ Masa ganglionar > 6 cm 	Bajo 0	20	98%
		Intermedio (1-2)	53	88%
		Alto (3-5)	27	77%

ÍNDICE	Factores pronósticos	Categoría de riesgo (número de factores pronósticos)	% de pacientes	Supervivencia global a 5 años
PRIMA-PI ³²	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ β2-microglobulina elevada (> 3 mg/L) ▶▶ Infiltración de médula ósea 	Bajo - intermedio	65	93%
		Alto*	34	81%
m7-FLIPI ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ ECOG>1 ▶▶ FLIPI alto riesgo ▶▶ Estado mutacional de <i>EZH2</i>, <i>ARID1A</i>, <i>MEF2B</i>, <i>EP300</i>, <i>FOXO1</i>, <i>CREBBP</i>, <i>CARD11</i> 	Bajo (<0,8)**	72	90%
		Alto (> 0,8)**	28	65%
POD24-PI ⁴⁵	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ FLIPI alto riesgo ▶▶ Estado mutacional de <i>EZH2</i>, <i>EP300</i>, <i>FOXO1</i> 	Bajo (<0,71)	58	91%
		Alto (> 0,71)	42	71%
23-Gene-expression profiling score ⁴⁷	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ <i>VPREB1</i>, <i>FOXO1</i>, <i>FCRL2</i>, <i>AFF3</i>, <i>TCF4</i>, <i>RASSF6</i>, <i>GADD45A</i>, <i>E2F5</i>, <i>USP44</i>, <i>CXCR4</i>, <i>SEMA4B</i>, <i>EML6</i>, <i>DCAF12</i>, <i>VCL</i>, <i>RGS10</i>, <i>TAGAP</i>, <i>ORAI2</i>, <i>KIAA0040</i>, <i>METRNL</i>, <i>PRDM15</i>, <i>ABCB1</i>, <i>ALDH2</i>, <i>SHISA8</i> 	Bajo (<1,075)	65	73% (SLP a 5 años)
		Alto (>1,075)	35	26% (SLP a 5 años)

ÍNDICE	Factores pronósticos	Categoría de riesgo (número de factores pronósticos)	% de pacientes	Supervivencia global a 5 años
FLEX ⁴²	<ul style="list-style-type: none"> ▶▶ Sexo masculino ▶▶ SPD en el cuartil más alto ▶▶ Grado histológico 3A ▶▶ >2 localizaciones extraganglionares ▶▶ ECOG > 1 ▶▶ Hemoglobina <120 g/L ▶▶ Beta2-microglobulina elevada ▶▶ LDH elevada ▶▶ Recuento de células NK en SP <100/μl 	Bajo (0-2)	64	86% (SLP a 3 años) 97% (SG a 3 años)
		Alto (3-9)	36	68% (SLP a 3 años) 87% (SG a 3 años)

*Un valor de β2 microglobulina >3 mg/L clasifica a los pacientes como alto riesgo. **Para calcular el m7-FLIPI consultar <http://www.glsq.de/m7-flipi/>

ILI: Italian Lymphoma Intergroup; **FLIPI:** Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular; **VSG:** velocidad de sedimentación globular; **LDH:** lactatodeshidrogenasa; **SPD:** suma del producto de los diámetros.

Factores pronósticos post-tratamiento

La influencia de la respuesta al tratamiento ha cobrado un gran interés como factor pronóstico en los últimos años. En algunos estudios se ha observado que aproximadamente el 15-20% de los pacientes con LF no responden a la inmunoterapia de primera línea basada en rituximab (término al que se ha denominado **refractariedad**) o recaen de manera precoz (<2 años desde el inicio del tratamiento o *progression of disease at 24 months* [POD24]), lo que impacta de manera muy negativa en la supervivencia, en comparación con los pacientes que responden bien al tratamiento [1A].^{25,54-56} La refractariedad se ha asociado asimismo a mayor probabilidad de transformación histológica^{54,55} y a mayor fracaso al tratamiento de rescate⁵⁵, por lo que estos pacientes constituyen sin duda un

grupo de especial mal pronóstico. Sería de sumo interés su identificación mediante nuevos factores pronósticos^{45,46}, de cara a desarrollar estrategias de tratamiento diferenciadas de las del resto de enfermos. Por el contrario, aquellos pacientes que alcanzan respuesta completa con el tratamiento y no presentan una recaída precoz tienen un pronóstico parecido a la población general.⁵⁷

En línea con la importancia que parece tener la respuesta como factor pronóstico, en los últimos años se está investigando el papel de la evaluación de la respuesta con técnicas más sensibles, como la PET-TC o la determinación de la enfermedad residual mínima. Respecto al PET-TC, varios estudios retrospectivos⁵⁸⁻⁶⁰ y revisiones sistemáticas⁶¹ han señalado el impacto pronóstico desfavorable sobre la SLP que tiene un resultado positivo en dicha técnica⁵⁸⁻⁶¹, y SG^{58,59,61} lo que avala las recientes recomendaciones de evaluación y clasificación de los linfomas³¹ de realizar PET-TC no solo en la evaluación inicial del paciente con LF, sino también en la evaluación de la respuesta.

También la enfermedad residual mínima en sangre periférica (SP) o en MO determinada en distintos momentos de la evolución del LF parece tener significado pronóstico, según han demostrado varios ensayos clínicos, aunque su determinación no forma parte todavía de la práctica clínica. De las distintas maneras de determinar la enfermedad residual, la mayor parte de estudios han evaluado sobre todo la enfermedad residual mínima mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) de t(14;18) (PCR del reordenamiento *IGH::BCL2*) por la mayor sensibilidad y amplia aplicabilidad de esta tecnología.⁶² La determinación de PCR en MO parece preferible a la de SP, ya que desde la introducción generalizada de rituximab en el tratamiento, el aclaramiento de células B patológicas en el compartimento de SP es muy superior al de la MO.⁶² Tras el tratamiento, la negativización de la PCR se ha asociado a mejor SLP tanto en LF en primera línea como en recaída.^{34,63-65} Entre los principales problemas relacionados con la utilización de la enfermedad residual está el de la dificultad en su estandarización, o el valor que podría tener la enfermedad residual mínima en el contexto de las estrategias de mantenimiento o de los nuevos tratamientos en el LF, por lo que su realización y la toma de decisiones en función del resultado solo puede recomendarse en el momento actual en el contexto de ensayos clínicos y estudios controlados.

3.3 RECOMENDACIONES

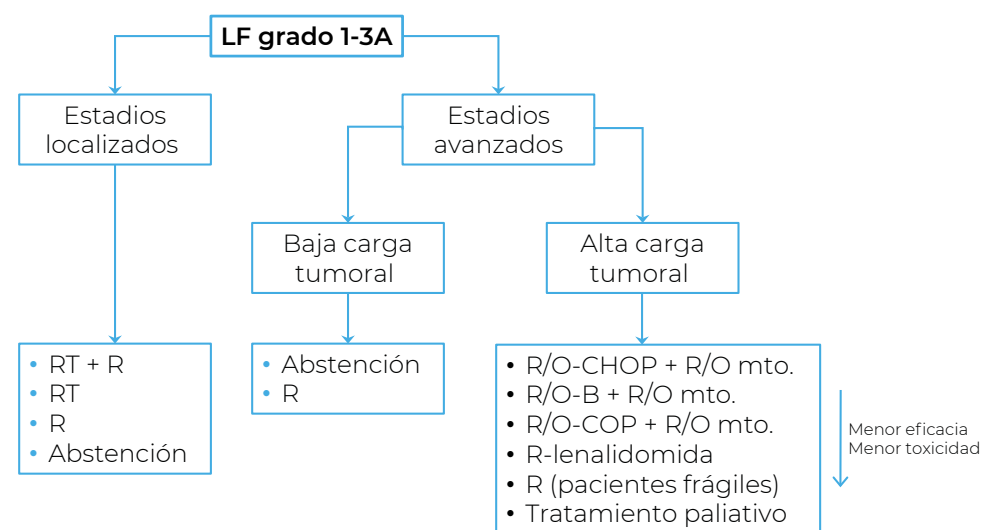
- ▶▶ Además de las exploraciones habituales, en el proceso de estadificación de un LF es recomendable hacer un PET-TC **[1A]**.
- ▶▶ Los índices pronósticos (FLIPI, FLIPI2, etc.) son capaces de predecir la evolución de los enfermos con LF, pero no son útiles en general para tomar decisiones terapéuticas **[1A]**.
- ▶▶ Los pacientes con LF tratados con inmunoterapia que presentan una recaída precoz (por ejemplo, POD24) tienen un pronóstico desfavorable **[1A]**.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR: PRIMERA LÍNEA Y MANTENIMIENTO

4. TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR: PRIMERA LÍNEA Y MANTENIMIENTO

La estrategia terapéutica del LF es complicada, pues existen varias opciones terapéuticas no excluyentes entre sí, que pueden resultar útiles según las características del enfermo (edad, comorbilidad), la carga tumoral y la extensión de la enfermedad, así como las preferencias del paciente. En general, en el momento inicial, hay que distinguir dos situaciones: aquellos pacientes en estadio localizado y los que se presentan en estadio avanzado. Entre estos últimos, que son la gran mayoría, algunos no requerirán tratamiento, al menos inicialmente. Tras la terapia inicial, y dado que las recaídas son la norma, el mantenimiento persigue prolongar la duración de la respuesta (**Figura 1**).

Figura 1. Algoritmo terapéutico en primera línea para pacientes con linfoma folicular



El orden de las opciones terapéuticas no pretende reflejar la preferencia de uso: ver las recomendaciones de la guía.

LF: linfoma folicular; **RT:** radioterapia; **R:** rituximab; **O:** obinutuzumab; **C(H)OP:** ciclofosfamida, (doxorrubicina), vincristina y prednisona; **B:** bendamustina.

4.1 ESTADIOS LOCALIZADOS

Los pacientes en estadio localizado (estadio I de Ann Arbor y estadio II con territorios contiguos y sin otros factores de riesgo) no representan más allá del 10% del total.⁶⁶ Este grupo de pacientes presenta un pronóstico excelente, independientemente del tratamiento, pero es importante la exclusión de enfermedad diseminada, idealmente mediante la realización de un PET-TC y una biopsia de médula ósea.

Una situación particular la constituyen los pacientes en estadio I en los que no se detecta enfermedad tras la extracción del único ganglio patológico (estadio I0). Aunque no existen datos sólidos al respecto, la abstención terapéutica es una buena opción. La radioterapia podría también ser aceptable, pero las recaídas son diseminadas en la mitad de los casos.⁶⁷

Para los pacientes en estadio localizado que tienen enfermedad persistente tras la biopsia diagnóstica, la radioterapia local de campo afecto (24 Gy)⁶⁸ se considera el tratamiento de elección [1A]. En la mayoría de los estudios, de un 60 a 80% de los pacientes se halla libre de enfermedad y alrededor del 80% sigue vivo a los 10 años del diagnóstico, por lo que se considera que incluso a dosis muy bajas, la radioterapia podría ser curativa en una proporción de pacientes.⁶⁹⁻⁷¹ A pesar de que la adición de quimioterapia mejora la SLP⁷², el exceso de toxicidad no parece justificar esta estrategia. En cambio, el uso de rituximab como complemento de la radioterapia es frecuente en la práctica clínica, dado el buen equilibrio entre eficacia y toxicidad [2B].⁷³

Para los pacientes en estadios localizados que no sean candidatos a radioterapia por presentar síndrome seco, hipotiroidismo u otras situaciones que predispongan a los efectos adversos de este tratamiento, se puede considerar el uso de rituximab en monoterapia (1 dosis semanal x 4 semanas). En cambio, para pacientes con enfermedad voluminosa u otros datos clínicos o pronósticos de riesgo establecidos, es razonable considerar estrategias terapéuticas similares a las de los estadios avanzados.

4.2 ESTADIOS AVANZADOS

La gran mayoría de los pacientes con LF son diagnosticados en estadio avanzado. Ninguna de las terapias convencionales disponibles se ha mostrado curativa de la enfermedad. Por otro lado, dado que afortunadamente el pronóstico de estos pacientes es favorable, con una mediana de supervivencia prolongada, ha sido difícil establecer

diferencias en cuanto a la SG entre los diferentes tratamientos. Así pues, la práctica clínica contempla estrategias terapéuticas muy distintas, desde la observación hasta tratamientos intensivos para los pacientes con LF en estadio avanzado.

A la hora de definir el tratamiento, se distinguen en general dos grupos diferenciados de pacientes según su carga tumoral, es decir, si presentan síntomas, signos o repercusión orgánica relacionados con su linfoma. Los criterios considerados de “alta carga tumoral” se han descrito en el capítulo anterior y se detallan en la **Tabla 1**.

Pacientes con “baja carga tumoral”

Los pacientes asintomáticos con baja carga tumoral pueden mantenerse en observación sin tratamiento, con seguimiento mediante exploración física y analíticas periódicas [1A]. La mediana de tiempo hasta la necesidad de tratamiento se sitúa alrededor de los tres años, y un pequeño porcentaje de pacientes nunca llega a precisar terapia.⁷⁴ Clásicamente, la actitud conservadora ha sido particularmente utilizada en pacientes mayores con enfermedad poco agresiva, pero es perfectamente adecuada para pacientes más jóvenes. Por supuesto, los enfermos en observación requieren una información detallada del por qué de la abstención, así como controles clínicos periódicos adecuados para detectar una eventual progresión de la enfermedad. No sería necesaria la realización de pruebas de imagen de control durante la abstención, a menos que hubiera sospecha de progresión de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con enfermedad abdominal aislada, y en función de las preferencias del enfermo y del médico, podría plantearse la realización de una TC abdominal anual.⁷⁵

Históricamente, en tres estudios aleatorizados llevados a cabo antes de la introducción de rituximab⁷⁶⁻⁷⁸ 4 to 8 years no se demostró ventaja en cuanto a la SG para los pacientes que recibieron tratamiento activo (quimioterapias sin rituximab) respecto a los que se mantuvieron en abstención. En la actualidad, la alternativa a la abstención terapéutica en los pacientes de baja carga tumoral (especialmente en aquellos que tienen una mala tolerancia psicológica a la abstención) sería rituximab en monoterapia. El único estudio aleatorizado en la era del rituximab⁷⁹ comparó tres ramas: abstención frente a 4 dosis de rituximab (375 mg/m²/semana durante 4 semanas) y frente a 4 dosis de rituximab seguidas de mantenimiento con rituximab (cada 8 semanas, durante dos años). Como era de esperar, la “necesidad de nuevo tratamiento” ocurrió antes en los pacientes en abstención (pero en realidad

los pacientes tratados de entrada ya habían recibido algún tratamiento). Por el momento no se ha demostrado ninguna diferencia en el riesgo de transformación histológica ni en SG entre las ramas, de manera que tanto la abstención como el rituximab en monoterapia pueden ser adecuados [1A]. El papel del mantenimiento en esta situación es cuando menos dudoso.

Pacientes con “alta carga tumoral”

Los pacientes de esta categoría requieren algún tipo de tratamiento en el momento del diagnóstico, o cuando desarrollan criterios de alta carga tumoral tras un periodo de abstención. Sin embargo, no existe consenso sobre cuál es el mejor régimen en esta situación.

El rituximab en monoterapia se ha usado en pacientes con alta carga tumoral, con resultados modestos en cuanto a respuesta y SLP, pero con escasa toxicidad y SG prolongada.^{80,81} El mantenimiento posterior con rituximab puede mejorar estos resultados.⁸² En nuestro medio, la monoterapia con rituximab se suele reservar para casos seleccionados (pacientes con comorbilidades limitantes o de edad avanzada) [2B].

En cuatro estudios aleatorizados⁸³⁻⁸⁶ y un metaanálisis⁸⁷, la adición de rituximab a diferentes regímenes de quimioterapia (R-CHOP, R-MCP, R-COP o R-CHVP-IFN, respectivamente) (Tabla 5) consiguió un aumento muy significativo de la tasa de respuestas globales y de RC, así como un aumento de la SLP e incluso de la SG. Estos datos indican con el mayor nivel de evidencia que la inmunoquimioterapia supera a la quimioterapia sin anticuerpo monoclonal. Así pues, si el objetivo del tratamiento de primera línea es lograr las mayores tasas de RC con una SLP muy prolongada, la inmunoquimioterapia es el tratamiento de elección [1A].

Tabla 5. Eficacia de distintos regímenes de inmunoquimioterapia o esquemas sin quimioterapia en el tratamiento de primera línea del linfoma folicular. Se han obviado los datos de regímenes de quimioterapia sin anticuerpos anti-CD20. Tabla adaptada de las Guías ESMO sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento del linfoma folicular.³⁶

Estudio	Tratamiento	Número de pacientes	Respuesta global	SLP	SG
Marcus <i>et al.</i> 2008 ⁸⁵	R-COP	159	81%	Mediana de 2,3 años	83% a 4 años
Hiddemann <i>et al.</i> 2005 ⁸³	R-CHOP	223	96%	Mediana NA a 5 años	90% a 2 años
Herold <i>et al.</i> 2007 ⁸⁴	R-MCP	105	92%	Mediana NA a 4 años	87% a 4 años
Bachy <i>et al.</i> 2013 ⁸⁶	R-CHVP + IFN	175	81%	Mediana de 5,5 años	79% a 8 años
Rummel <i>et al.</i> 2013 y 2017 ^{88,89}	R-B	139	93%	Mediana de 6,5 años	Mediana NA a 2,8 años
	R-B + R mto.	595	90%	Mediana NA a 2,8 años	Mediana NA a 2,8 años
Luminari <i>et al.</i> 2018 ⁹⁰	R-COP	178	88%	38% a 8 años	85% a 8 años
	R-CHOP	178	93%	45% a 8 años	83% a 8 años
	R-FM + R mto.	178	91%	49% a 8 años	79% a 8 años
Bachy <i>et al.</i> 2019 ⁹¹	R-CHOP/R-COP/R-FM	513	ND	35% a 10 años	80% a 10 años
	R-CHOP/R-COP/R-FM + R mto.	505		51% a 10 años	80% a 10 años
Marcus <i>et al.</i> 2017 ⁹²	R-CHOP/R-COP/R-B + R mto.	601	87%	73% a 3 años	92% a 3 años
	O-CHOP/O-COP/O-B + O mto.	601	89%	80% a 3 años	94% a 3 años

Morschhauser <i>et al.</i> 2018 ⁹³	R-CHOP/R-B + R mto.	517	84%	78% a 3 años	94% a 3 años
	R-lenalidomida + R mto.	513	89%	77% a 3 años	94% a 3 años

SLP: supervivencia libre de progresión; **SG:** supervivencia global; **mto.:** mantenimiento; **C(H)OP:** ciclofosfamida, (doxorubicina), vincristina y prednisona; **MCP:** mitoxantrona, clorambucilo y prednisona; **CHVP:** ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y prednisona; **IFN:** interferón; **R:** rituximab; **O:** obinutuzumab; **B:** bendamustina; **mto.:** mantenimiento; **FM:** fludarabina y mitoxantrona; **NA:** no alcanzada; **ND:** no descrita.

Varios estudios^{88,90,94} han evaluado diversas combinaciones de inmunoquimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con LF y alta carga tumoral. Las combinaciones basadas en fludarabina presentaron mayor toxicidad y menor eficacia en comparación con CHOP, razón por la que actualmente ha caído en desuso. Los estudios que compararon R-B con R-CHOP demostraron la no inferioridad de la R-B en cuanto a eficacia, con el valor añadido de presentar menos neutropenia y estomatitis, además de otras ventajas como la ausencia de alopecia. Sin embargo, ninguno de estos estudios demostró de manera clara ventajas de una pauta frente a otra en cuanto a SG **[1B]**.

Más recientemente, se ha intentado mejorar los datos de la inmunoquimioterapia mediante el uso de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de tercera generación y tipo 2, el obinutuzumab. Un estudio aleatorizado en fase 3 (ensayo GALLIUM) comparó ambos anticuerpos monoclonales (rituximab frente a obinutuzumab) combinados con diferentes quimioterapias (CHOP, COP o bendamustina) en más de 1000 pacientes con LF (el estudio también incluía pacientes con otros tipos de linfomas indolentes).⁹² Aunque las tasas de respuesta fueron similares, se observó una diferencia significativa en la SLP (a los 3 años: 73% frente a 80% para rituximab-quimioterapia frente a obinutuzumab-quimioterapia, respectivamente), sin diferencias en cuanto a la SG **[1A]**. La toxicidad fue más elevada en la rama del obinutuzumab en cuanto a reacciones infusionales. Por otro lado, se observaron mayores toxicidades tardías en los pacientes tratados con bendamustina con cualquiera de los anticuerpos. Hay que tener en cuenta que en este estudio los pacientes recibían, tras el tratamiento de inducción, mantenimiento durante dos años con el anticuerpo monoclonal correspondiente, por lo cual la toxicidad tardía puede venir condicionada por la fase de mantenimiento. Formalmente, la evidencia muestra que obinutuzumab-quimioterapia sería el tratamiento

de elección. Sin embargo, es discutible si las claras diferencias estadísticas suponen un beneficio clínico significativo. En esa línea, las recomendaciones de expertos de la NICE⁹⁵ sugieren que el beneficio sería mayor en los pacientes de mayor riesgo (FLIPI elevado), por lo que consideramos que dicho esquema terapéutico podría ser adecuado en este subgrupo de pacientes **[1B]**.

La combinación de rituximab con lenalidomida (R²) ofrece un tratamiento combinado sin quimioterapia.⁹⁶ El estudio aleatorizado en fase 3 RELEVANCE comparó 507 pacientes tratados con R² y R de mantenimiento frente a 503 tratados con R-quimioterapia (R-CHOP, R-B, R-COP) seguido de R de mantenimiento. No hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta global, SLP o SG.^{93,97} Aunque la combinación R² no tiene opinión positiva de la EMA, estos datos han permitido colocar a R-L como una opción posible en primera línea en ciertas circunstancias **[2B]**. Conviene no olvidar que la ausencia de quimioterapia no implica una ausencia de toxicidad, y que las pequeñas moléculas con nuevos mecanismos de acción pueden presentar efectos adversos relevantes.

Como se ha indicado, a día de hoy el tratamiento habitual en primera línea para un paciente con necesidad de tratamiento incluye la terapia de inducción y, posteriormente, si hay respuesta (RC o RP), una fase de mantenimiento o consolidación que se detalla a continuación.

4.3 TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO O CONSOLIDACIÓN

El concepto de terapia de mantenimiento es antiguo en el LF. Así, el uso de interferón para mantener la respuesta estuvo en boga hace años. Desde la aparición de rituximab, se planteó el mantenimiento con este fármaco con diferentes esquemas terapéuticos. El estudio clave fue el ensayo PRIMA⁹¹, que incluyó a más de mil pacientes con necesidad de tratamiento. Aquellos que respondieron a la inmunoquimioterapia de inducción se aleatorizaron a recibir o no rituximab a dosis de 375 mg/m² cada 8 semanas hasta un total de 12 dosis (aproximadamente 2 años). Los resultados actualizados señalan una ventaja muy significativa del mantenimiento, con medianas de SLP de 4 y 10 años para la observación frente al mantenimiento con rituximab, respectivamente. Es importante señalar, sin embargo, que aun con un seguimiento largo no se han observado diferencias en cuanto a la SG entre ambas ramas. Por último, cabe destacar que existe una formulación subcutánea de rituximab que acorta significativamente los tiempos de tratamiento.

Ello ha hecho del mantenimiento la aproximación convencional en estos pacientes **[1A]**. Los posteriores ensayos aleatorizados han confirmado la utilidad del mantenimiento.^{38,92}

Por otra parte, los pacientes que reciban obinutuzumab como anticuerpo monoclonal en la inmunoterapia de primera línea deberían hacer el mantenimiento con este mismo anticuerpo. Las diferencias de eficacia del estudio GALLIUM, ya indicadas en el apartado anterior (tratamiento de inducción), se deben a la inducción más el mantenimiento. Ello probablemente también es cierto respecto a la mayor toxicidad, particularmente si se utiliza bendamustina.

El uso de radioinmunoterapia con ⁹⁰itrio-ibritumomab-tiuxetán como “consolidación” en dosis única también ha demostrado prolongar la SLP en pacientes que, en su mayoría habían recibido quimioterapia sin rituximab en la inducción, si bien la eficacia es menor que con el mantenimiento.^{98,99} Además, este tratamiento se ha relacionado con un incremento en la incidencia de segundas neoplasias (síndrome mielodisplásico y leucemia aguda)⁹⁹ y en nuestro medio no es una terapia muy extendida **[2B]**.

No hay evidencia del papel de intensificación de la respuesta tras la inmunoterapia mediante dosis altas de quimioterapia seguidas de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos hematopoyéticos (TAPH)¹⁰⁰ tras la inmunoterapia de primera línea **[2C]**.

En nuestra opinión, los pacientes que alcancen al menos una RP con la terapia de inducción se benefician del uso de rituximab de mantenimiento. Sin embargo, atendiendo a la falta de beneficio del mantenimiento en la SG, en aquellos enfermos con infecciones de repetición o alto riesgo de complicaciones por SARS-CoV-2 sería razonable demorar o evitar esta estrategia.

4.4 OTRAS CONSIDERACIONES

Tanto los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B (aquellos con positividad para HBsAg o ADN viral detectable), como los pacientes portadores (como aquellos HBsAg negativos y ADN indetectable pero anti-core [HBcAc] positivos) deben recibir medicación antiviral y se recomienda control de la carga viral **[1A]**.¹⁰¹ En pacientes tratados con bendamustina, particularmente si hacen mantenimiento, con linfopenia mantenida y cifras bajas de CD4, se debe considerar la profilaxis antiinfecciosa prolongada según guías locales (incluir siempre profilaxis frente a *Pneumocystis*

jirovecii) **[1B]**.¹⁰²

En aquellos pacientes de edad muy avanzada, con comorbilidad relevante o situación funcional deteriorada por causas no relacionadas con el linfoma debe establecerse un diálogo entre el paciente, su familia y el médico con el objetivo de priorizar el bienestar del paciente. En este contexto, la monoterapia con rituximab, los tratamientos paliativos de tipo ciclofosfamida con prednisona o similares son opciones terapéuticas adecuadas.

Los pacientes con LF de grado 3B o aquellos con áreas de linfoma difuso de células grandes (también llamados LF compuestos o transformados al diagnóstico) son tributarios de tratamiento de linfoma agresivo (con un régimen que contenga antraciclinas) y no deben ser incluidos en las series de LF.

4.5 RECOMENDACIONES

- ▶▶ En pacientes con LF localizado (estadio I), sin otros factores de riesgo, se recomienda la radioterapia local como tratamiento, dada la escasa toxicidad y el potencial curativo de la enfermedad **[1A]**.
- ▶▶ La adición de rituximab a la radioterapia podría aumentar la supervivencia libre de progresión en estos casos **[2B]**.
- ▶▶ En pacientes con LF en estadio avanzado sin criterios de tratamiento (“baja carga tumoral”), se recomienda la abstención terapéutica hasta cumplir criterios de tratamiento **[1A]**. La monoterapia con rituximab también es una opción válida en estas circunstancias **[1A]**.
- ▶▶ El tratamiento de inducción en pacientes con LF en estadio avanzado con criterios de tratamiento (“alta carga tumoral”) debe incluir preferentemente inmunoterapia con algún anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab) **[1A]**. En nuestro medio, la monoterapia con rituximab se suele reservar para casos seleccionados (pacientes con comorbilidades limitantes o de edad avanzada) **[2B]**.
- ▶▶ No existe evidencia sobre qué régimen de quimioterapia es el mejor para combinar con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (CHOP, COP, bendamustina, etc.): la toxicidad y la eficacia son variables, pero ninguno ha demostrado ventaja frente a otro en cuanto a la supervivencia global de los pacientes **[1B]**.

- ▶▶ La inmunoterapia con obinutuzumab (inducción y mantenimiento) consigue una supervivencia libre de progresión más prolongada que las combinaciones con rituximab, con disminución del riesgo de recaída precoz **[1A]**. La inmunoterapia con obinutuzumab podría ser clínicamente superior en pacientes con LF y FLIPI de alto riesgo **[1B]**.*
- ▶▶ La combinación rituximab / lenalidomida (R²) puede considerarse una opción posible en primera línea, aunque no tiene opinión positiva de la EMA **[2B]****.
- ▶▶ En los pacientes con LF y necesidad de tratamiento que responden (RC o RP) a inmunoterapia se recomienda tratamiento de mantenimiento con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), ya que prolonga de manera significativa la supervivencia libre de progresión **[1A]**.
- ▶▶ En los pacientes con LF y necesidad de tratamiento en respuesta tras la inmunoterapia de inducción. No hay suficiente evidencia para recomendar ni la consolidación con radioinmunoterapia **[2B]** ni la intensificación con auto-TPH **[2C]**.
- ▶▶ Los pacientes infectados o portadores del virus de la hepatitis B deben recibir medicación antiviral y se recomienda control de la carga viral **[1A]**. En enfermos tratados con bendamustina, se debe considerar la profilaxis antiinfecciosa prolongada según guías locales que debe incluir siempre profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* **[1B]**.

*La recomendación especificada incluye algún fármaco que, aún aprobado en la Unión Europea, por el momento, no tiene precio de reembolso en España.

**La recomendación especificada incluye algún fármaco que, por el momento, no tiene opinión positiva de la EMA.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

5. TRATAMIENTO EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

5.1 CONSIDERACIONES GENERALES EN EL MANEJO DE LAS RECAÍDAS

Debido a la biología del LF, la mayoría de los pacientes presentarán una o varias recaídas durante el transcurso de la enfermedad. Cuanto más precoz es la recaída, más adverso el pronóstico.²⁵ Además, recordar que la duración de la respuesta al tratamiento y la supervivencia es progresivamente más corta en cada recaída.¹⁰³

Ante una sospecha de recaída del LF se recomienda **repetir la biopsia** para excluir la transformación histológica a linfoma agresivo [1A]. Se debe sospechar transformación histológica en pacientes con enfermedad progresiva (crecimiento rápido de adenopatías), especialmente si se acompaña de un aumento sustancial de la LDH sérica, crecimiento desproporcionado de una localización única, desarrollo de enfermedad extraganglionar o aparición de síntomas B. Si existe sospecha clínica, ciertas características de la PET-TC pueden ayudar a seleccionar áreas con mayor probabilidad de identificar una histología de alto grado, como serían la heterogeneidad marcada o sitios de intensa avidéz por la FDG. La biopsia debería realizarse en el área con mayor avidéz por la FDG, siempre que la localización sea accesible.¹⁰⁴ Si es clínicamente factible, habrá que repetir la biopsia en cada recaída.

Antes de decidir la actitud terapéutica, debe realizarse una reevaluación completa para determinar la carga tumoral y la extensión del linfoma. Para ello se llevarán a cabo las mismas exploraciones que al inicio de la enfermedad. También debe reevaluarse la situación funcional de los diferentes sistemas que pueden haber sido afectados por el tratamiento previo para valorar la capacidad del paciente de tolerar el rescate (función renal, hepática, cardíaca, repetir serologías de virus hepatotropos, VIH, etc.)

¿Deben ser tratados todos los pacientes que recaen?

Los pacientes con una recaída asintomática pueden no necesitar tratamiento inmediato y manejarse con observación. Para determinar la “alta carga tumoral” que implica la indicación de tratamiento, se utilizan los mismos criterios que en el momento del diagnóstico (**Tabla 1**). Los pacientes con transformación histológica deben recibir tratamiento. Es discutible si la recaída precoz (por ejemplo, POD24)²⁵ implica el inicio de tratamiento de rescate, aunque debería tratarse la recaída que se presenta con alta carga tumoral.

Elección del tratamiento de rescate

El manejo o tratamiento óptimo de la recaída no está bien definido y pocas opciones terapéuticas han sido comparadas en amplios ensayos aleatorizados, lo cual complica la elección entre las diferentes estrategias disponibles. La selección del tratamiento ha de tener en cuenta diferentes factores como la edad y comorbilidades del paciente, las características clínicas de la recaída (tratamientos previos, duración de la respuesta, estadio y carga tumoral en la recaída), las características biológicas del tumor, la capacidad del paciente para tolerar el mantenimiento o las dosis altas de quimioterapia y en última instancia, el objetivo terapéutico y las propias preferencias del paciente.¹⁰⁵

Aunque los pacientes hayan recibido rituximab previamente, el nuevo tratamiento de rescate debería incluir, en general, un anticuerpo monoclonal anti-CD20. Las recaídas que se producen en menos de 6 meses desde la última dosis de rituximab se consideran “refractarias a rituximab” y estos pacientes no deberían ser tratados con rituximab en monoterapia. En estos casos, el obinutuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de segunda generación, podría ser una opción apropiada para asociar con la quimioterapia o los nuevos agentes que se utilicen en el rescate, aunque la eficacia solo se ha demostrado para la combinación con bendamustina.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Como norma general, se debe intentar tratar la recaída con un esquema de quimioterapia que no haya sido utilizado previamente o fármacos con distinto mecanismo de acción.

En la valoración terapéutica de la recaída deben plantearse estrategias para prolongar la respuesta al tratamiento de rescate, como el mantenimiento si existe una adecuada respuesta o la consolidación con TAPH.

Por último, en la recaída, siempre hay que considerar que todos los pacientes con LF pueden ser buenos candidatos a ensayos clínicos, en especial, aquellos que incluyen nuevas moléculas de acción dirigida o inmunoterapia (anticuerpos biespecíficos, terapia CAR-T, etc.).

5.2 TRATAMIENTO DE LA PRIMERA RECAÍDA / PROGRESIÓN

Tratamiento de la primera recaída con “baja carga tumoral”

Para las recaídas localizadas sin otros factores de riesgo, dada la gran sensibilidad del LF, la radioterapia local de campo afecto^{109,110}, incluso a dosis muy bajas (4Gy)⁷⁰, es una opción terapéutica [2B].

Para los pacientes con enfermedad diseminada y “baja carga tumoral”, se recomienda la observación [1B]. De manera similar a la primera línea, el rituximab en monoterapia puede ser también una opción segura, eficaz y razonable, en especial para tratar a pacientes en quienes no es deseable añadir la toxicidad de la quimioterapia [1B]. Con ello se consigue un gran número de respuestas con una SLP de alrededor de un año.^{111,112} En los pacientes que responden, el rituximab de mantenimiento o el retratamiento en cada recidiva pueden tener algún papel.¹¹³

Tratamiento de la primera recaída con “alta carga tumoral”

Los pacientes con alta carga tumoral deben recibir tratamiento de rescate. La evaluación de la eficacia de los esquemas de inmunquimioterapia utilizados en la recaída presenta un problema fundamental: los estudios que los evaluaron incluían mayoritariamente pacientes que no habían recibido rituximab previamente. Este escenario es completamente diferente al actual, en el que la gran mayoría de los enfermos refractarios o recaídos han recibido ya algún anticuerpo monoclonal anti-CD20 (mayoritariamente rituximab).

Los factores más importantes para decidir el tratamiento en estos casos son la edad y la comorbilidad (para decidir si son candidatos a terapias intensivas), el tratamiento previo y la duración de la respuesta. Los pacientes que recaen en menos de 24 meses desde la inmunquimioterapia deben considerarse de alto riesgo por su mal pronóstico (SG a los 5 años del 50% frente al 90% de los restantes).^{25,56}

Tratamiento de los pacientes en recaída precoz

El tratamiento convencional es la inmunquimioterapia, intentando utilizar un esquema diferente al utilizado en la primera línea [1C]. Si el paciente es refractario a rituximab, se debería utilizar obinutuzumab como anticuerpo anti-CD20, si bien el único estudio existente solo ha demostrado la superioridad (en SLP y en SG) de la combinación de obinutuzumab

con bendamustina (con obinutuzumab de mantenimiento) respecto a la monoterapia con bendamustina **[1B]**.^{106,108}

Los regímenes de inmunoterapia de rescate más populares en nuestro medio son R-CHOP y R-bendamustina. El tratamiento adaptado a la respuesta del esquema R-bendamustina más mitoxantrona y dexametasona (RBMD) (4-6 ciclos según respuesta) seguido de mantenimiento con rituximab (estudio RBMD de GELTAMO)¹¹⁴ obtuvo excelentes resultados con 70% de RC, una mediana de SLP de 56 meses y en los pacientes POD24, una SLP de 42 meses.

La combinación de lenalidomida con rituximab (R²), ya mencionada en primera línea, con resultados similares a la inmunoterapia, ha mostrado asimismo gran eficacia en la recaída tanto precoz como tardía **[1A]**.¹¹⁵ Del mismo modo, la combinación lenalidomida-obinutuzumab ha mostrado eficacia parecida en estos pacientes.¹⁰⁷

La radioinmunoterapia con ⁹⁰itrio-ibritumomab-tiuxetán puede ser una opción para pacientes sintomáticos, de edad avanzada o con gran comorbilidad que no sean candidatos a la inmunoterapia convencional **[2C]**.¹¹⁶ Finalmente, para algunos pacientes muy mayores, frágiles o con muchas comorbilidades, la monoterapia con rituximab o regímenes paliativos pueden ser apropiados.

Tras el tratamiento de inducción, si el paciente alcanza una respuesta (RP o RC) se debe plantear si hay que hacer algún tratamiento adicional para evitar o retrasar la recaída. Dos son las posibilidades estudiadas: el mantenimiento con un anticuerpo monoclonal o la intensificación con un TAPH.

El mantenimiento con obinutuzumab tras la inducción con obinutuzumab-bendamustina mejora la SLP y la SG comparado con bendamustina en monoterapia sin mantenimiento **[1B]**.^{106,108} Los pacientes en recaída precoz no candidatos a trasplante pueden recibir mantenimiento con rituximab si no son refractarios al mismo **[2C]**.

Por lo que respecta a la intensificación con TAPH en el LF, hay una extensa bibliografía al respecto, pero muy heterogénea en cuanto a los tratamientos previos, el momento del TAPH o incluso las terapias de mantenimiento posteriores al trasplante. En general, muchos datos sugieren eficacia del TAPH en pacientes recaídos o refractarios a inmunoterapia, particularmente aquellos recaídos precozmente (por ejemplo, POD24), hubieran o no recibido anteriormente rituximab. Incluso se ha sugerido la

presencia de una meseta en las curvas de SLP tras el TAPH.¹¹⁷⁻¹²¹

Con los datos disponibles, consideramos que es razonable recomendar la consolidación con TAPH en pacientes candidatos para trasplante que presentan una recaída precoz tras la inmunoterapia inicial y que han respondido al tratamiento de rescate **[1B]**.

Por último, todos los pacientes con recaída precoz son excelentes candidatos a ensayos clínicos **[1C]**.

Tratamiento de los pacientes en recaída tardía

Aunque no hay consenso sobre cuál es la mejor opción, el tratamiento más común es la inmunoterapia, idealmente cambiando el régimen inicial **[1B]**, así como algunas de las opciones citadas en el apartado anterior: rituximab-lenalidomida **[1A]**, rituximab en monoterapia (sobre todo en pacientes frágiles) **[2A]**, o radioinmunoterapia.

Tras alcanzar una respuesta (RP o RC) con la terapia de inducción, en estos pacientes también se puede plantear alguna terapia posterior para evitar o retrasar la recidiva.

Aunque de manera general no se suele aconsejar la intensificación con un TAPH en el contexto de la recaída tardía,¹²² basándose en estudios retrospectivos, algunos autores sí lo preconizan en pacientes que responden al tratamiento de rescate y con una buena situación funcional por su alta eficacia en controlar la enfermedad a largo plazo **[2C]**.^{117,123,124}

Varios estudios aleatorizados y un extenso metaanálisis demostraron que el mantenimiento con rituximab (cada 3 meses durante 2 años) prolonga la SLP y la SG en pacientes que no habían recibido previamente rituximab.¹²⁵ Son escasos los estudios que hayan evaluado el papel del mantenimiento en la recaída de pacientes que hayan recibido mantenimiento en primera línea, aunque algunos datos sugieren su eficacia.¹¹⁴ También es escasa la información sobre el papel del mantenimiento con rituximab en pacientes que responden a rituximab-bendamustina, aunque datos indirectos sugieren también su eficacia.¹²⁶ En resumen, el mantenimiento con rituximab es seguro y bien tolerado, aunque conlleva un aumento del riesgo de infecciones en cerca del 10% de casos, por lo que es una opción recomendable en pacientes sensibles al fármaco **[1B]**. Igualmente, en pacientes que hayan recibido inmunoterapia de rescate con obinutuzumab sería razonable utilizarlo para el mantenimiento.

5.3 TRATAMIENTO DE LA SEGUNDA O POSTERIOR RECAÍDA

No existe ningún consenso sobre la mejor opción terapéutica en pacientes que han recaído tras dos o más terapias previas. Como se ha indicado para la primera recaída, la edad, comorbilidades y estado general del paciente, junto al número y tipo de tratamientos previos y la respuesta (y duración) a los mismos son los criterios que suelen guiar la propuesta de tratamiento.

Algunos de los tratamientos descritos en los apartados anteriores, como la monoterapia con rituximab, la inmunoquimioterapia [1C] o la radioinmunoterapia pueden tener su papel en la segunda o posterior recaída de la enfermedad. Otras terapias más modernas, como las moléculas pequeñas de acción específica, los fármacos inmunomoduladores y diferentes formas de inmunoterapia tienen a día de hoy un papel limitado, pero pueden ser más relevantes en el futuro. A continuación, se describen las más importantes sobre las que hay datos de eficacia.

Moléculas pequeñas con acción específica

Inhibidores de PI3K

Idelalisib, un inhibidor de PI3K δ , mostró eficacia en pacientes doblemente refractarios (a alquilantes y a rituximab) con medianas de SLP cercanas a un año¹²⁷⁻¹²⁸, lo que le valió la aprobación para su uso más allá de la segunda línea de tratamiento. Sin embargo, las alertas sobre su toxicidad en forma de hepatotoxicidad, colitis y neumonitis lo han relegado a casos seleccionados sin otras alternativas terapéuticas eficaces [2B]. Cuando se usa, se recomienda hacer profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con aciclovir y monitorización de la carga viral de citomegalovirus.

Hay estudios publicados con otros inhibidores de PI3K, como copanlisib¹²⁹ y duvelisib,¹³⁰ con datos de eficacia similares a idelalisib y supuestamente menor toxicidad.

Inhibidores de BTK, BCL2 y EZH2

Tanto ibrutinib¹³¹ como venetoclax¹³² han mostrado eficacia limitada en el LF, al menos como monoterapia. Pendientes los resultados en combinación, no se recomienda su uso por el momento.

Tazemetostat es un inhibidor oral de EZH2, que es un regulador epigenético. Los datos de eficacia son notables con escasa toxicidad¹³³, lo que hacen de este fármaco un candidato ideal para posibles combinaciones, si bien por el momento no está autorizado.

Fármacos inmunomoduladores

La combinación de lenalidomida con rituximab (R²) se puede utilizar tanto en primera línea como en la primera recaída y es una opción razonable en tercera línea o posteriores si los pacientes no han recibido previamente este régimen [1B]. La combinación de lenalidomida con obinutuzumab tendría eficacia parecida.¹⁰⁷

La eficacia de los inhibidores del *checkpoint* inmune, como nivolumab, en monoterapia es reducida,¹³⁴ de manera que por el momento no se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos.

Anticuerpos monoclonales

Además de los anticuerpos anti-CD20 desnudos o conjugados a un isótopo radiactivo, en los últimos años se han desarrollado otros anticuerpos, entre los que destacan los biespecíficos, esto es, con doble punto de anclaje (típicamente a un marcador B y a uno T). Aunque hay datos preliminares con varios de ellos (glofitamab, epcoritamab, odronextamab), el único con indicación en el momento actual en pacientes con LF tras al menos dos líneas previas de tratamiento es mosunetuzumab, un anticuerpo biespecífico CD20xCD3 con tasas de RC alrededor del 60% en monoterapia [1B].¹³⁵ La toxicidad característica de estos fármacos incluye el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad.

Terapia celular: tratamiento con células CAR-T

El desarrollo de los linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) está revolucionando el panorama terapéutico en muchas neoplasias linfoides B. En el ámbito específico del LF, existen dos productos dirigidos contra CD19 recientemente con opinión positiva de la EMA para LF en recaída o refractariedad a partir de la tercera (tisacel) o de la cuarta línea (axicel) terapéutica, en base a sendos ensayos en fase 2.

En el ensayo ZUMA-5¹³⁶ se evaluó axicabtagene ciloleucel (axi-cel) en 127 pacientes con LF grado 1-3A con dos o más líneas previas de tratamiento. Se obtuvo una alta tasa de RC (79%) con excelentes SLP (65%) y SG (87%), aunque con seguimiento aún corto. La toxicidad fue la esperada: síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad (G3-5 en 6% y 15% de pacientes, respectivamente). Tisagenlecleucel (tisa-cel) fue evaluado en el ensayo ELARA¹³⁷, con 97 pacientes con LF grado 1-3A recaídos tras al menos dos

líneas de tratamiento o TAPH. También se obtuvieron tasas elevadas de RC (69%) y buenas cifras de SLP (67%) y SG (95%) con seguimiento aún corto. La incidencia de síndrome de liberación de citocinas y de neurotoxicidad fue menor.

Con las limitaciones que implica un ensayo en fase 2 con seguimiento corto, los resultados con CAR-T son superiores a los de otras terapias en la misma situación, de manera que consideramos apropiada esta terapia en las situaciones con opinión positiva de la EMA (a partir de la tercera línea de tratamiento) [1B].

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El papel del TAPH es menos relevante en recaídas posteriores. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es más eficaz frente al linfoma, con menor incidencia de recaída, pero la toxicidad es considerablemente superior.¹³⁸ Además, su relevancia ha quedado superada por la terapia CAR-T. Así pues, el trasplante alogénico debería reservarse para casos muy seleccionados de pacientes jóvenes con múltiples recaídas, probablemente tras haber recibido tratamiento con terapia CAR-T y nuevos agentes, y recibiendo un acondicionamiento de intensidad reducida [2C].¹²²

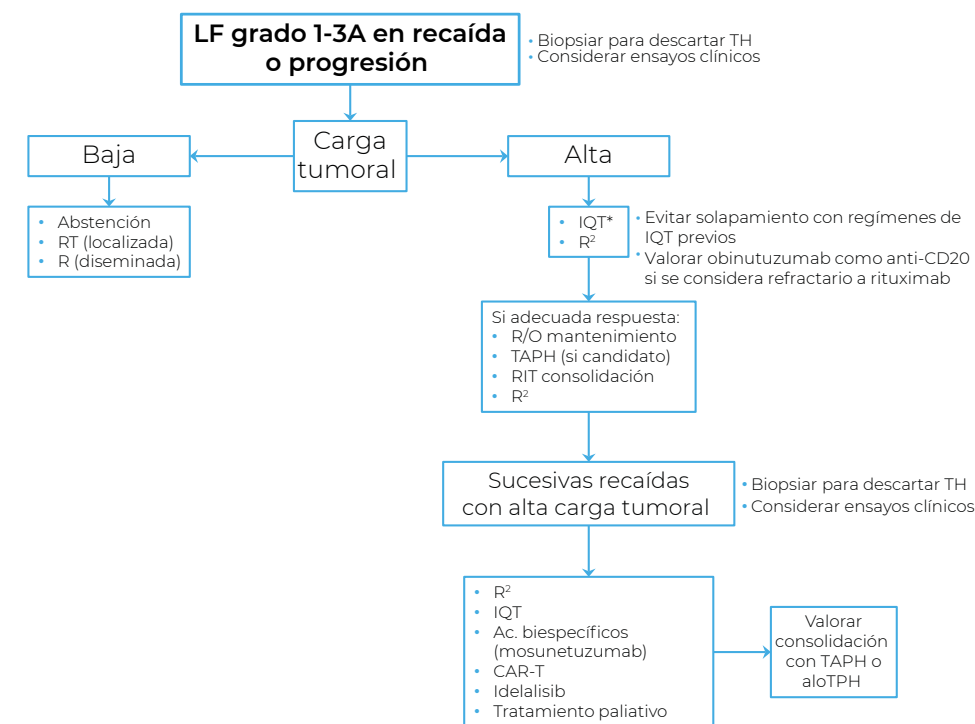
Ensayos clínicos

Dadas las limitadas posibilidades terapéuticas, a partir de la segunda recaída/progresión de la enfermedad, los pacientes con LF son candidatos idóneos para su participación en ensayos clínicos con nuevas terapias.

Tratamiento paliativo

En ocasiones, por la edad, las comorbilidades, la toxicidad a los tratamientos previos u otras circunstancias, en pacientes con situación funcional comprometida debe valorarse el tratamiento paliativo con regímenes de baja intensidad, complejidad y toxicidad, como la combinación de ciclofosfamida y corticoides [1C], con el objetivo de maximizar el bienestar del paciente, al tiempo que se contacta con un equipo multidisciplinar de cuidados paliativos.

Figura 2. Algoritmo terapéutico para pacientes con linfoma folicular en recaída/refractariedad



LF: linfoma folicular; **TH:** transformación histológica; **TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; **IQT:** inmunquimioterapia; **R:** rituximab; **O:** obinutuzumab; **R²:** rituximab-lenalidomida; **RIT:** radioinmunoterapia; **RT:** radioterapia; **CAR-T:** linfocitos T con receptor de antígeno quimérico; **Ac:** anticuerpos; **Alo-TPH:** trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

5.4 RECOMENDACIONES

- ▶▶ En el momento de la recaída o progresión se recomienda volver a biopsiar para descartar transformación histológica [1A].
- ▶▶ Para las recaídas localizadas, en ausencia de otros factores de riesgo, la radioterapia local es una opción terapéutica [2B].
- ▶▶ En pacientes asintomáticos con recaída no localizada, y sin criterios de tratamiento (los mismos que al diagnóstico), la abstención terapéutica [1B] o la monoterapia con rituximab [1B] son opciones válidas.
- ▶▶ Los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión precoz con necesidad de tratamiento ("alta carga tumoral") deberían:
 - Recibir un régimen de inmunoterapia distinto al de la primera línea [1C].
 - Si son refractarios a rituximab, valorar obinutuzumab [1B].*
 - La combinación rituximab / lenalidomida (R²) es una opción válida [1A].
 - La radioinmunoterapia puede ser una opción (para pacientes muy seleccionados) [2C].
 - Estos pacientes pueden ser candidatos a un ensayo clínico [1C].
- ▶▶ Los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión precoz y que responden al tratamiento de rescate (al menos respuesta parcial) podrían recibir como terapia post-inducción alguna de las siguientes:
 - Mantenimiento con obinutuzumab (si utilizado en la inmunoterapia de rescate) [1B].
 - Mantenimiento con rituximab (excepto los refractarios) [2C].
 - Intensificación con un TAPH (si el paciente es candidato por edad y estado general) [1B].
- ▶▶ En los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión tardía con necesidad de tratamiento ("alta carga tumoral") son opciones válidas:
 - Tratamiento con inmunoterapia; utilizando un régimen preferiblemente distinto al de la primera línea [1B].

- La combinación rituximab / lenalidomida (R²) [1A].
- Rituximab en monoterapia [2A].
- ▶▶ Los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión tardía y que responden al tratamiento de rescate (al menos respuesta parcial) podrían recibir como terapia posinducción:
 - Mantenimiento con rituximab [1B].
 - Intensificación con un TAPH (si el paciente es candidato por edad y estado general) [2C].
- ▶▶ Para la segunda o posterior recaída del linfoma folicular se han señalado las siguientes posibilidades terapéuticas (se detallan únicamente aquellas con opinión positiva de la EMA):
 - Inmunoterapia [1C].
 - Idelalisib (en pacientes seleccionados dobles refractarios) [2B].
 - Rituximab / lenalidomida (R²) [1B].
 - Mosunetuzumab [1B].*
 - Terapia CAR-T (tisa-cel en ≥3ª línea; axi-cel ≥4ª línea) [1B].*
 - Tratamiento paliativo [1C].
- ▶▶ El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha quedado restringido a pacientes jóvenes, de mal pronóstico, recaídos tras TAPH y posiblemente tras CAR-T, con edad y estado general adecuado [2C].

*La recomendación especificada incluye algún fármaco que, aún aprobado en la Unión Europea, por el momento, no tiene precio de reembolso en España.

LINFOMA FOLICULAR: TRATAMIENTO DE LAS FORMAS ESPECIALES

6. TRATAMIENTO DE LAS FORMAS ESPECIALES

En la clasificación del LF existen variantes que presentan ciertas peculiaridades tanto clínicas como diagnósticas. Su abordaje terapéutico se resume brevemente en este capítulo, mientras que en el capítulo de diagnóstico se han desarrollado sus características biológicas y patológicas.

Neoplasia folicular *in situ* (ISFN)

Esta entidad, anteriormente conocida como LF *in situ*, se caracteriza por presentar células B intensamente positivas para BCL2 en los centros germinales de ganglios linfáticos aparentemente normales. Desde el punto de vista clínico, el ISFN presenta una muy baja tasa de progresión, pero se asocia con frecuencia a linfomas abiertos, por lo que requiere de una extensa evaluación inicial. Desafortunadamente, ni la extensión de las lesiones *in situ*, ni el número o proporción de folículos anormales, pueden utilizarse para predecir la probabilidad de progresión a un linfoma franco. Sin embargo, los niveles de linfocitos circulantes t(14;18) mayores a $>10^4$ de células totales indican un mayor riesgo de progresión.¹³⁹ Es importante reconocer que los estudios de citometría de flujo demuestran poblaciones B con un fenotipo tipo LF en aproximadamente la mitad de todos los ganglios linfáticos con ISFN¹⁴⁰ y, en consecuencia, este dato debe ser tomado con precaución en ausencia de linfoma abierto. El diagnóstico diferencial con la afectación parcial por LF es importante ya que, en el caso de la afectación parcial, y a diferencia del ISFN, precisará de tratamiento activo en función de su estadio.

En cuanto al tratamiento, en aquellos enfermos en los que no exista evidencia de un linfoma franco, la estrategia recomendada será la abstención terapéutica.¹⁴¹ Un seguimiento clínico, reservando las pruebas de imagen para la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad o sospecha de afectación orgánica, es una opción válida. Esta estrategia también es sugerida para aquellos enfermos en los que se detecten células circulantes por citometría de flujo. En los casos en los que el ISFN se acompañe de un linfoma abierto, el tratamiento dependerá de la localización, estadio y de las características clínicas del enfermo.

Linfoma folicular de tipo pediátrico

El LF de tipo pediátrico era considerado una entidad provisional en la OMS 2008. Se trata de un subtipo indolente de linfoma que puede ocurrir tanto en niños como en adultos y que se caracteriza por ser más frecuente en varones y afectar predominantemente a los ganglios cervicales, el anillo linfático de Waldeyer y en ocasiones a los testículos. Presenta un alto índice proliferativo, carece del reordenamiento *BCL2* y suelen ser de grado 3.¹⁴² Aquellos casos que presenten focos de linfoma B difuso de células grandes deberán ser excluidos de esta entidad. A pesar de ser de alto grado citológico, se presenta como un linfoma localizado con progresiones muy ocasionales a estadios avanzados, y se cateteriza por tener muy buen pronóstico. En una serie reciente de 27 enfermos, todos ellos menores de 40 años, ninguno presentó recidiva o progresión, independientemente del tratamiento establecido.¹⁴²

El LF pediátrico es una entidad poco frecuente, por lo que la decisión del tratamiento se basa en series pequeñas de casos. No obstante, parece que no es necesaria la quimioterapia debido al excelente pronóstico, con una supervivencia en niños y adolescentes del 100% en las series publicadas. Dada la dificultad para diferenciar el linfoma folicular pediátrico de la hiperplasia folicular o del linfoma de la zona marginal, la evaluación por hematopatólogos especializados es altamente recomendable.

Los estudios sugieren que en aquellos pacientes con estadios I, la escisión quirúrgica completa y/o radioterapia seguida de la abstención terapéutica sería la estrategia recomendada.¹⁴³ En los pacientes en los que no se pueda realizar una resección completa, la administración de 2-4 ciclos de quimioterapia es un estándar de tratamiento. No obstante, debería estudiarse de manera prospectiva si esta estrategia puede sustituirse por tratamiento con anticuerpo monoclonal en monoterapia.

A pesar de que la escisión quirúrgica consigue remisiones definitivas tanto en niños como adultos, la mayoría de los adultos se tratan con radioterapia y/o inmuoquimioterapia, debido, en primer lugar, a que pueden mimetizar un LF de alto grado y, en segundo lugar, a que no existe evidencia que aclare que el curso de este linfoma en adultos sea igual de indolente que en niños. Los pacientes con estadios avanzados que son tratados con quimioterapia/inmuoquimioterapia limitada (R-COP) presentan resultados excelentes, con SLP y SG a los 2 años del 94% y del 100%, respectivamente. Por tanto, en estos casos el tratamiento con quimio o inmuoquimioterapia sería el recomendado.^{142,144,145} Sin embargo, es motivo de discusión la posibilidad de

reducir el tratamiento sistémico en estos pacientes.

Linfoma B de células grandes con reordenamiento de IRF4

Se trata de una nueva entidad provisional. Son linfomas que ocurren con más frecuencia en niños y en adultos jóvenes y se presentan como enfermedades localizadas, predominantemente en ganglios linfáticos cervicales, incluyendo el anillo de Waldeyer. La expresión fuerte de IRF4 (MUM1) se observa normalmente en conjunto con la de BCL6 y con una alta fracción proliferativa. Estos linfomas pueden tener un patrón folicular, folicular y difuso o difuso, y pueden simular un LF 3B o un linfoma B de células grandes (LBCG), aunque con un perfil de expresión génica diferente.¹⁴⁶

Este linfoma se considera más agresivo que el LF de tipo pediátrico. Son necesarios más estudios para poder recomendar una estrategia terapéutica en estos pacientes, aunque en general se tratan como un linfoma difuso de células grandes. Está aún por determinar si el LBCG con reordenamiento de *IRF4* debe ser tratado de manera diferente a otros LBCG. Su excelente pronóstico hace pensar que los pacientes con estadio limitado y únicamente componente folicular podrían no necesitar más tratamiento tras la resección.¹⁴⁷ En un estudio,¹⁴⁸ los enfermos con LBCG con reordenamiento de *IRF4* (n=20) mostraron un pronóstico favorable, con una SG a los 5 años del 100% comparado con el 65% en aquellos pacientes que eran *IRF4* negativo. No obstante, al ajustar por edad en un análisis de regresión, se vio que este beneficio en la SG se asociaba a una menor edad en el subgrupo de enfermos que presentaba el reordenamiento.

Linfoma folicular de tipo duodenal

El LF de tipo duodenal se suele presentar como pólipos solitarios o múltiples que afectan a la mucosa o submucosa. La morfología, inmunofenotipo y genética son similares a los linfomas foliculares nodales, con expresión de CD10, BCL6, CD20 y BCL2 y con un bajo índice proliferativo. Una gran proporción de casos expresan IgA. Estos linfomas tienen muchas características que se superponen con los ISFN, así como algunas características similares a los linfomas de la zona marginal extranodal. Su curso clínico es indolente, pueden incluso regresar espontáneamente y muy raramente progresan a un linfoma sistémico.

Existen varios casos publicados con resultados exitosos con rituximab en monoterapia.¹⁴⁹ El tratamiento único con radioterapia también ofrece

buenos resultados. En el estudio de Harada,¹⁵⁰ utilizando una dosis media de irradiación de 30,6 Gy en 21 casos con una mediana de seguimiento de 43 meses, se obtuvo una SLP del 79% sin recaídas en el área irradiada. En otro estudio retrospectivo con 20 pacientes tratados con entre 24 y 36 Gy se obtuvo una tasa de remisión del 95% sin ninguna muerte por linfoma.¹⁵¹

Un estudio prospectivo recientemente publicado aleatorizó a los pacientes entre abstención terapéutica (N=14) o R-quimioterapia (R-CHOP o R-COP) (n=15). Su SLP y SC fue similar, con un 100% de supervivencia en ambos grupos, lo que sugiere que probablemente la remisión no es un objetivo adecuado. Solamente un enfermo de la rama de tratamiento progresó y fue manejado mediante observación.¹⁴⁹ El mayor estudio hasta la fecha en enfermos con LF duodenal incluye 63 enfermos evaluados de manera retrospectiva. Recibieron diferentes estrategias de tratamiento (observación, rituximab en monoterapia, radioterapia o inmunoterapia). Con una mediana de seguimiento de 77 meses, solamente 2 de 63 enfermos, incluso en ausencia de tratamiento, desarrollaron enfermedad ganglionar.¹⁴⁹ El 30% de los pacientes observados presentó una remisión espontánea. Todos los pacientes tratados con radioterapia, y el 80% de los tratados con rituximab en monoterapia alcanzó una respuesta completa.¹⁵²

A pesar de la falta de evidencia, consideramos que en aquellos enfermos que presenten una enfermedad localizada y asintomática, la abstención terapéutica, la monoterapia con rituximab o la radioterapia local pueden ser opciones razonables.¹⁵³

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

7. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

DIAGNÓSTICO

- ▶▶ El diagnóstico de un LF debe basarse, siempre que sea posible, en una biopsia escisional, idealmente de un ganglio linfático [1A].
- ▶▶ Es muy recomendable documentar con una nueva biopsia las recaídas o las potenciales transformaciones a lo largo del curso de la enfermedad [1A].

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN Y PRONÓSTICO

- ▶▶ Además de las exploraciones habituales, en el proceso de estadificación de un LF es recomendable hacer un PET-TC [1A].
- ▶▶ Los índices pronósticos (FLIPI, FLIPI2, etc.) son capaces de predecir la evolución de los enfermos con LF, pero no son útiles en general para tomar decisiones terapéuticas [1A].
- ▶▶ Los pacientes con LF tratados con inmunoterapia que presentan una recaída precoz (por ejemplo, POD24) tienen un pronóstico desfavorable [1A].

TRATAMIENTO EN PRIMERA LÍNEA Y MANTENIMIENTO

- ▶▶ En pacientes con LF localizado (estadio I), sin otros factores de riesgo, se recomienda la radioterapia local como tratamiento, dada la escasa toxicidad y el potencial curativo de la enfermedad [1A].
- ▶▶ La adición de rituximab podría aumentar la supervivencia libre de progresión en estos casos [2B].
- ▶▶ En pacientes con LF en estadio avanzado sin criterios de tratamiento ("baja carga tumoral"), se recomienda la abstención terapéutica hasta cumplir criterios de tratamiento [1A]. La monoterapia con rituximab también es una opción válida en estas circunstancias [1A].

- ▶▶ El tratamiento de inducción en pacientes con LF en estadio avanzado con criterios de tratamiento (“alta carga tumoral”) debe incluir preferentemente inmunoterapia con algún anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab) [1A]. En nuestro medio, la monoterapia con rituximab se suele reservar para casos seleccionados (pacientes con comorbilidades limitantes o de edad avanzada) [2B].
- ▶▶ No existe evidencia sobre qué régimen de quimioterapia es el mejor para combinar con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (CHOP, COP, bendamustina, etc.): la toxicidad y la eficacia son variables, pero ninguno ha demostrado ventaja frente a otro en cuanto a la supervivencia global de los pacientes [1B].
- ▶▶ La inmunoterapia con obinutuzumab (inducción y mantenimiento) consigue una supervivencia libre de progresión más prolongada que las combinaciones con rituximab, con disminución del riesgo de recaída precoz [1A].* La inmunoterapia con obinutuzumab podría ser clínicamente superior en pacientes con LF y FLIPI de alto riesgo [1B].*
- ▶▶ La combinación rituximab / lenalidomida (R²) puede considerarse una opción posible en primera línea, aunque no tiene opinión positiva de la EMA [2B].**
- ▶▶ En los pacientes con LF y necesidad de tratamiento que responden (RC o RP) a inmunoterapia se recomienda tratamiento de mantenimiento con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), ya que prolonga muysignificativamente la supervivencia libre de progresión [1A].
- ▶▶ En los pacientes con LF y necesidad de tratamiento en respuesta tras la inmunoterapia de inducción NO hay suficiente evidencia para recomendar ni la consolidación con radioinmunoterapia [2B] ni la intensificación con auto-TPH [2C].
- ▶▶ Los pacientes infectados o portadores del virus de la hepatitis B deben recibir medicación antiviral y se recomienda control de la carga viral [1A]. En enfermos tratados con bendamustina, se debe considerar la profilaxis antiinfecciosa prolongada según guías locales que debe incluir siempre profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* [1B].

TRATAMIENTO EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

- ▶▶ En el momento de la recaída o progresión se recomienda volver a biopsiar para descartar transformación histológica [1A].
- ▶▶ Para las recaídas localizadas, en ausencia de otros factores de riesgo, la radioterapia local es una opción terapéutica [2B].
- ▶▶ En pacientes asintomáticos con recaída no localizada, y sin criterios de tratamiento (los mismos que al diagnóstico), la abstención terapéutica [1B] o la monoterapia con rituximab [1B] son opciones válidas.
- ▶▶ Los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión precoz con necesidad de tratamiento (“alta carga tumoral”) deberían:
 - Recibir un régimen de inmunoterapia distinto al de la primera línea [1C].
 - Si son refractarios a rituximab, valorar obinutuzumab [1B].*
 - La combinación rituximab / lenalidomida (R²) es una opción válida [1A].
 - La radioinmunoterapia puede ser una opción para pacientes muy seleccionados [2C].
 - Estos pacientes pueden ser candidatos a un ensayo clínico [1C].
- ▶▶ Los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión precoz y que responden al tratamiento de rescate (al menos respuesta parcial) podrían recibir como terapia post inducción alguna de las siguientes:
 - Mantenimiento con obinutuzumab (si utilizado en la inmunoterapia de rescate) [1B].
 - Mantenimiento con rituximab (excepto los refractarios) [2C].
 - Intensificación con un TAPH (si el paciente es candidato por edad y estado general) [1B].
- ▶▶ En los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión tardía con necesidad de tratamiento (“alta carga tumoral”) son opciones válidas:
 - Tratamiento con inmunoterapia; utilizando un régimen preferiblemente distinto al de la primera línea [1B].
 - La combinación rituximab / lenalidomida (R²) [1A].

- Rituximab en monoterapia **[2A]**.

▶▶ Los pacientes tratados con inmunoterapia de inducción que presentan una primera recaída / progresión tardía y que responden al tratamiento de rescate (al menos respuesta parcial) podrían recibir como terapia post-inducción:

- Mantenimiento con rituximab **[1B]**.

-Intensificación con un TAPH (si el paciente es candidato por edad y estado general) **[2C]**.

▶▶ Para la segunda o posterior recaída del linfoma folicular se han señalado las siguientes posibilidades terapéuticas (se detallan únicamente aquellas con opinión positiva de la EMA):

- Inmunoterapia **[1C]**.

- Idelalisib (en pacientes seleccionados dobles refractarios) **[2B]**.

- Rituximab / lenalidomida (R²) **[1B]**.

- Mosunetuzumab **[1B]**.*

-Terapia CAR-T (tisa-cel en ≥3ª línea; axi-cel ≥4ª línea) **[1B]**.*

-Tratamiento paliativo **[1C]**.

▶▶ El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha quedado restringido a pacientes jóvenes, de mal pronóstico, recaídos tras TAPH y posiblemente tras CAR-T, con edad y estado general adecuado **[2C]**.

*La recomendación especificada incluye algún fármaco que, aún aprobado en la Unión Europea, por el momento, no tiene precio de reembolso en España.

**La recomendación especificada incluye algún fármaco que, por el momento, no tiene opinión positiva de la EMA.

BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bastos-Oreiro M, Muntañola A, Panizo C, *et al.* RELINF: prospective epidemiological registry of lymphoid neoplasms in Spain. A project from the GELTAMO group. *Ann Hematol.* 2020;99(4):799-808.
2. Guyatt GH, *et al.* GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
3. Jaffe ES, *et al.* Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A and Siebert R, (editores). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon 2017.
4. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, *et al.* The international consensus classification of mature lymphoid neoplasm: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood.* 2022;140(11):1229-1253.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
6. Kim H, Hendrickson MR, Dorfman RF. Composite lymphoma. *Cancer.* 1977;40:959-976.
7. Magnano L, Balagué O, Dlouhy I, *et al.* Clinicobiological features and prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma component in the outcome of patients with previously untreated follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2799-2805.
8. Horsman DE, Gascoyne RD, Coupland RW, Coldman AJ, Adomat SA. Comparison of cytogenetic analysis, southern analysis, and polymerase chain reaction for the detection of t(14; 18) in follicular lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(4):472-478.
9. Ott G, Katzenberger T, Lohret A, *et al.* Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood.* 2002;99(10):3806-3812.
10. Launay E, Pangault C, Bertrand P, *et al.* High rate of *TNFRSF14* gene alterations related to 1p36 region in de novo follicular lymphoma and impact on prognosis. *Leukemia.* 2012;26(3):559-562.
11. Van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann M, *et al.* Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003;17(12):2257-2317.
12. Okosun J, Bödör C, Wang J, *et al.* Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet.* 2014;46(2):176-181.
13. Okosun J, Wolfson RL, Wang J, *et al.* Recurrent mTORC1-activating RRAGC mutations in follicular lymphoma. *Nat Genet.* 2016;48(2):183-188.
14. Pasqualucci L. Molecular pathogenesis of germinal center-derived B cell lymphomas. *Immunol Rev.* 2019;288(1):240-261.
15. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, *et al.* Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1111-1122.
16. Katzenberger T, Kalla J, Leich E, *et al.* A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood.* 2009;113(5):1053-1061.

17. Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, *et al.* Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer*. 1999;85(7):1626-1635.
18. Adam P, Katzenberger T, Eifert M, *et al.* Presence of preserved reactive germinal centers in follicular lymphoma is a strong histopathologic indicator of limited disease stage. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(12):1661-1664.
19. Liu Q, *et al.* Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):333-343.
20. Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, Burack WR. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(2):245-251.
21. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, *et al.* Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2575-2582.
22. Johl A, Lengfelder E, Hiddemann W, Klapper W, German Low-grade Lymphoma Study Group (GLSG). Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel. *Ann Hematol*. 2016;95(8):1281-1286.
23. Novelli S, Briones J, Flotats A, Sierra J. PET/CT Assessment of Follicular Lymphoma and High Grade B Cell Lymphoma - Good Correlation with Clinical and Histological Features at Diagnosis. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(2):325-330.
24. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, *et al.* Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. Intergruppo Italiano Linfomi. *Blood*. 2000;95(3):783-789.
25. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, *et al.* 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.
26. Brice P, Bastion Y, Lepage E, *et al.* Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-1117.
27. McNamara C, Dyer JDV, Hoskin P, *et al.* Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156(4):446-467.
28. Martinelli G, Schmitz SFH, Utiger U, *et al.* Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4484.
29. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, *et al.* Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.
30. 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;27(27):4555-4562.
31. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3067.
32. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, *et al.* A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49-58.
33. Relander T, Johnson NA, Farinha P, *et al.* Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2902-2913.
34. Pott C, Sehn LH, Belada D, *et al.* MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. 2020;34(2):522-32.
35. Lister TA, Crowther 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(11):1630-1636.
36. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, *et al.* The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2108-2112.
37. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, *et al.* Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v83-v90.
38. Luminari S, *et al.* Response-adapted postinduction strategy in patients with advanced-stage follicular lymphoma: the FOLL12 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):729-739.
39. Cheah CY, Chihara D, Ahmed M, *et al.* Factors influencing outcome in advanced stage, low-grade follicular lymphoma treated at MD Anderson Cancer Center in the rituximab era. *Ann Oncol*. 2016;27(5):895-901.
40. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, *et al.* Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J*. 2020;10:31.
41. López-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Terol MJ, Campo E, Rozman C. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol*. 1994;12(7):1343-1348.
42. Mir F, Mattiello F, Griggetv A, *et al.* Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1503-1510.
43. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, *et al.* Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3618-3626.
44. Cottreau AS, Versari A, Luminari S, *et al.* Prognostic model for high-tumor-burden follicular lymphoma integrating baseline and end-induction PET: a LYSA/FIL study. *Blood*. 2018;131(22):2449-2453.
45. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, *et al.* Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood*. 2016;128(8):1112-1120.
46. Kridel R, Chan FC, Mottok A, *et al.* Histological Transformation and Progression in Follicular Lymphoma: A Clonal Evolution Study. *PLoS Med*. 2016;13(12):e1002197.
47. Huet S, Tesson B, Jais JP, *et al.* A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):549-561.
48. Dave SS, Wright G, Tan B, *et al.* Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2159-2169.

49. Rimsza LM, Jaramillo MC. Indolent lymphoma: follicular lymphoma and the microenvironment-insights from gene expression profile. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014(1):163-168.
50. O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood*. 2008;112(8):3126-3129.
51. Davies AJ, Lee AM, Taylor C, et al. A limited role for TP53 mutation in the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2005;19(8):1459-1465.
52. Pasqualucci L, Khiabanian H, Fangazio M, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep*. 2014;6(1):130-140.
53. Krysiak K, Gomez F, White BS et al. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma. *Blood*. 2017;129(4):473-483.
54. Mozessohn L, Cheung MC, Crump M, et al. Chemoimmunotherapy resistant follicular lymphoma: predictors of resistance, association with transformation and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(11):2502-2507.
55. Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, et al. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):520-527.
56. Murakami S, Kato H, Higuchi Y, et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol*. 2016;95(8):1259-1269.
57. Magnano L, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, et al. Life expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar to that of the Spanish general population. *Br J Haematol*. 2019;185(3):480-491.
58. Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3194-3200.
59. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4317-4322.
60. Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol*. 2014;25(2):442-447.
61. Adams HJ, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol*. 2016;95(1):11-18.
62. Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Monitillo L, et al. Clinical implications and prognostic role of minimal residual disease detection in follicular lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(3):189-198.
63. Ladetto M, Lobetti-Bodoni, Mantoan B, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. *Blood*. 2013;122(23):3759-3766.
64. Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, et al. Minimal residual disease after conventional treatment significantly impacts on progression-free survival of patients with follicular lymphoma: The FIL FOLL05 Trial. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6398-6405.
65. Pott C, Sehn LH, Belada D, et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia*. 2020;34(2):522-32.
66. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1202-1208.
67. Soubeyran P, Eghbali H, Trojani M, Bonichon F, Richaud P, Hoerni B. Is there any place for a wait-and-see policy in stage I0 follicular lymphoma? A study of 43 consecutive patients in a single center. *Ann Oncol*. 1996;7(7):713-718.
68. Hoskin P, Popova B, Schofield, O, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):332-340.
69. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):86-92.
70. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457-463.
71. Imber BS, Chau KW, Lee J, et al. Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: is 4 Gy suitable for curable patients? *Blood Adv*. 2021;5(20):4185-4197.
72. MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol*. 2018;36(29):2918-2925.
73. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, et al. Rituximab with Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study. *Hemasphere*. 2018;2(6):e160.
74. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: Results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012;30(31): 3848-3853.
75. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
76. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med*. 1979;90(1):10-13.
77. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita Jr VT. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1998;25(2 Suppl 2):11-6.
78. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-522.
79. Ardeshtna KM, Qian W, Smith 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. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-435.
80. Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103(12):4416-4423.

81. Witzig TE, Vukov AM, Habermann TM, *et al.* Rituximab therapy for patients with newly diagnosed, advanced-stage, follicular grade I non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1103-1108.
82. Taverna CJ, Martinelli G, Hitz F, *et al.* Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):495-500.
83. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, *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. *Blood.* 2005;106(12):3725-3732.
84. Herold M, Haas A, Srock S, *et al.* Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German study group hematology and oncology study. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1986-1992.
85. 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(28):4579-4586.
86. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, *et al.* Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2013;98(7):1107-1114.
87. Schulz H, Bohlius J, Trelle S, *et al.* Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9):706-714.
88. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-1210.
89. Rummel MJ, Buske C, Hertenstein B, *et al.* Four versus Two Years of Rituximab Maintenance (R-Maintenance) Following Bendamustine Plus Rituximab (B-R): Results of a Prospective, Randomized Multicenter Phase 3 Study in First-Line Follicular Lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN Study). *Blood.* 2017;130(Suppl 1):483.
90. Luminari S, Ferrari A, Manni M, *et al.* Long-Term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP Versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):689-696.
91. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, *et al.* Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: Long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2815-2824.
92. Marcus R, Davies A, Ando K, *et al.* Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1331-1344.
93. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, *et al.* Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;379(10):934-947.
94. Federico M, Luminari S, Dondi A, *et al.* R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2013;31(12):1506-1513.
95. Thielen FW, Büyükkaramikli NC, Riemsma R, *et al.* Obinutuzumab in Combination with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular Lymphoma: An Evidence Review Group Evaluation of the NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(8):975-984.
96. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, *et al.* Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood.* 2019;134(4):353-362.
97. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, *et al.* Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2022;JCO2200843. DOI: 10.1200/JCO.22.00843. [Epub ahead of print].
98. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, *et al.* 90Yttrium-ibritumomab-tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow up of 7.3 years from the international, randomized, phase III first-line indolent trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1977-1983.
99. López-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I, *et al.* A randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90 Y ibritumomab tiuxetan vs. maintenance with rituximab for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma responding to R-CHOP. Long-term follow-up results. *Leuk Lymph.* 2022;63(1):93-100.
100. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N, *et al.* High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD007678.
101. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, *et al.* Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2765-2772.
102. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, *et al.* Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol.* 2018;36(23):2395-2404.
103. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, *et al.* Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019;184(5):753-759.
104. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas. Version 5.2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Último acceso: 20 septiembre 2022.
105. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood.* 2016;127(17):2055-2063.
106. Sehn LH, Chua N, Mayer J, *et al.* Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1081-1093.
107. Cheson BD, Chua N, Mayer J, *et al.* Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2259-2266.
108. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, *et al.* Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Hematol.* 2019;6(8):e429-e437.
109. Russo AL, Chen YH, Martin NE, *et al.* Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(1):121-127.
110. Grignano E, Deau-Fischer B, Loganadane G, *et al.* Radiotherapy of relapse-refractory follicular lymphoma. *Cancer Radiother.* 2018;22(2):126-130.

111. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825-2833.
112. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3135-3143.
113. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1088-1095.
114. Peñalver FJ, Márquez JA, Durán S, et al. Response-adapted treatment with rituximab, bendamustine, mitoxantrone, and dexamethasone followed by rituximab maintenance in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy: Results of the RBMDGELTAMO08 phase II trial. *Cancer Med.* 2019;8(16):6955-6966.
115. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1188-1199.
116. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, et al. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer.* 2007;109(9):1804-1810.
117. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia.* 2007;21(11):2324-2331.
118. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):765-772.
119. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1172-1179.
120. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(6):1163-1171.
121. Hübel K, Ghielmini M, Ladetto M, Gopal AK. Controversies in the Treatment of Follicular Lymphoma. *Hemasphere.* 2020;4(1):e317.
122. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica.* 2013;98(7):1014-1021.
123. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica.* 2011;96(8):1128-1135.
124. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med.* 2017;6(12):2766-2774.
125. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(23):1799-1806.
126. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):57-66.
127. Gopal AK, Kahl BS, De Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1008-1018.
128. Salles G, Schuster SJ, De Vos S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica.* 2017;102(4):e156-e159.
129. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol.* 2020;95(4):362-371.
130. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(11):912-922.
131. Barlett NL, Costello BA, LaPlant BR, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood.* 2018;131(2):182-190.
132. Zinzani PL, Flinn IW, Yuen S, et al. Efficacy and Safety of Venetoclax (Ven) + Rituximab (R) or Ven + Bendamustine (B) + R Randomized Versus B + R in Patients (pts) with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL): Final Analysis of Phase II CONTRALTO Study. *Blood.* 2018;132(Suppl. 1):1614.
133. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1433-1442.
134. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2698-2704.
135. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-1065.
136. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91-103.
137. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022;28(2):325-332.
138. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer.* 2018;124(12):2541-2551.
139. Roulland S, Kelly RS, Morgado E, et al. t(14;18) translocation: a predictive blood biomarker for follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1347-1355.
140. Pillai RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B cells of uncertain significance (in situ follicular lymphoma) may infrequently progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica.* 2013;98(10):1571-1580.

141. Carbone A, Santoro A. How I treat: diagnosing and managing "in situ" lymphoma. *Blood*. 2011;117(15):3954-3960.
142. Louissaint A, Ackerman AM, Sias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood*. 2012;120(12):2395-2404.
143. Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "Watch and wait" strategy after complete resection. *Ann Hematol*. 2013;92(11):1537-1541.
144. O'Suoji C, Welch JJG, Perkins SL, et al. Rare Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas: A Report From Children's Oncology Group Study ANHL 04B1. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(5):794-800.
145. Attarbaschi A, Abla O, Padilla LA, et al. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(8):e28416.
146. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):333-343.
147. Woessmann W, Quintanilla-Martinez L. Rare mature B-cell lymphomas in children and adolescents. *Hematol Oncol*. 2019;37(Suppl 1):53-61.
148. Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, et al. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood*. 2011;118(1):139-147.
149. Tari, A, Kitadai Y, Mouri R, et al. A watch-and-wait policy versus rituximab-combined chemotherapy in Japanese patients with intestinal follicular lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(8):1461-1468.
150. Harada A, Oguchi M, Terui Y, et al. Radiation therapy for localized duodenal low-grade follicular lymphoma. *J Rad Res*. 2016;57(4):412-417.
151. Lee H, Oh D, Yang K, et al. Radiation therapy outcome and clinical features of duodenal-type follicular lymphoma. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):547-555.
152. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1445-1451.
153. Amarante GD, Collins G, Rocha V. What do we know about duodenal-type follicular lymphoma? From pathological definition to treatment options. *Br J Haematol*. 2020;188(6):831-837.

CONFLICTOS DE INTERÉS:

▶▶ **Sara Alonso.**

Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Abbvie y MSD.

▶▶ **Marcio Andrade.**

Actualmente es empleado de Astra Zeneca. La presente guía fue realizada antes de ello.

▶▶ **Ana Jiménez-Ubieto.**

Ha recibido honorarios como ponente de Roche, Janssen y Sandoz. Asimismo, ha ejercido como asesor remunerado en Gilead-Kite y Regeneron.

▶▶ **Armando López-Guillermo.**

Ha ejercido como asesor remunerado en Roche, Gilead-Kite, Celgene-BMS, Novartis, AstraZeneca, Abbvie, Morphosis y Takeda. Asimismo, ha recibido ayudas a la investigación de Roche, Gilead-Kite y Celgene-BMS.

▶▶ **Pablo Mozas.**

Declara no tener conflictos de interés.

▶▶ **Francisco Javier Peñalver.**

Ha recibido honorarios como ponente de Celgene-BMS, Janssen y Abbvie. Asimismo, ha ejercido como asesor remunerado en Incyte.

▶▶ **Juan-Manuel Sancho.**

Ha recibido honorarios como ponente de Celgene-BMS, Gilead-Kite, Janssen, Kern-Pharma, Novartis, Roche, Servier y Takeda. Asimismo, ha ejercido como asesor remunerado en BeiGene, Celgene-BMS, Celltrion, Gilead-Kite, Incyte, Janssen, Kern-Pharma, Lilly, Miltenyi Biomedicine, Novartis, Roche y Sandoz.

COLABORACIONES:

Esta GPC ha contado para su realización con la colaboración de*:



*La empresa colaboradora ha contribuido desinteresadamente con esta guía facilitando fondos para su realización, sin participación alguna en ningún momento en el diseño, análisis de datos, conclusiones o redacción de la misma.

