



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

**VOLUMEN METABOLICO TOTAL COMO
FACTOR PRONOSTICO EN LINFOMA
FOLICULAR**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. ANA MAGALY ALVAREZ SEKELY

DRA. MYRNA GLORIA CANDELARIA HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Volumen Metabólico Tumoral Tomografía como factor pronostico en Linfoma Folicular

Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández
Presidente de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Ana Magaly Alvarez Sekely
Médico Residente de Tercer Grado Hematología
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mis hermanas por ser mi fortaleza siempre, apoyarme en este sueño y no dejarme renunciar, gracias por creer en mi incondicionalmente.

A Alejandra, Karla y Channtal, mis amigas, compañeras y cómplices en el camino que siempre tuvieron palabras de aliento, que cuando las cosas se tornaron difíciles siempre estuvieron presentes e hicieron que este tiempo de la residencia fuera muy grato.

A Leslie por acompañarme y escucharme, por impulsarme a ser creciendo como persona, por ser una gran amiga en todo momento.

A Dany mi mejor amiga de siempre, la que siempre esta conmigo y siempre tiene las palabras correctas, por apoyarme siempre en mis locuras y confiar en mí.

A Ana por enseñarme a ser fuerte, a no rendirme y darme todo su apoyo sin importar las circunstancias.

A la Dra. Candelaria por ser mi tutora, todo mi agradecimiento y respeto por las enseñanzas que me dio como médico y persona.

INDICE:

I	Marco Teórico	5
	1. Definición	5
	2. Epidemiología	5
	3. Clasificación	5
	4. Patogénesis	5
	5. Factores de riesgo	5
	6. Cuadro Clínico	6
	7. Diagnostico	6
	8. Morfología	6
	9. Inmunofenotipo	7
	10. Estadificación	8
	11. Pronóstico	10
	12. Tratamiento	13
II	Planteamiento del problema	17
III	Justificación	18
IV	Objetivos	18
	1. Objetivos General	18
	2. Objetivos específicos	18
V	Material y Métodos	19
VI	Análisis estadístico	24
VII	Resultados	25
VIII	Discusión	34
IX	Bibliografía	36

I. MARCO TEORICO

1. Definición

El linfoma folicular (LF) es un trastorno linfoproliferativo que resulta de la transformación de las células B maduras e involucra la proliferación aberrante de las células del centro germinal en los órganos linfoides. (1)

2. Epidemiología

Es el linfoma indolente más común de los linfomas No Hodgkin. (LNH) (2), y el Segundo linfoma más común de los LNH, lo cual representa aproximadamente el 30% de los casos. (1) La edad media de presentación son los 65 años. (3) La incidencia es de 5-7 casos por 100 000 habitantes reportado en Europa. (4) en países de Sudamérica el porcentaje de casos de LF varia de 10-34% de los LNH. (5)

3. Clasificación

La Organización mundial de la salud (OMS) ubica el LF dentro de las neoplasias de células B maduras dividiéndolos en: neoplasia folicular in situ, linfoma folicular tipo duodenal y el linfoma folicular tipo pediátrico. (6)

4. Patogénesis

Aproximadamente el 85% de las células del LF presenta la t (14:18) lo cual induce la sobreexpresión de la proteína BCL-2 un miembro de proteínas que bloquea la apoptosis. La t(14;18) se puede encontrar en personas sanas, lo que sugiere que se deben adquirir otras alteraciones para desarrollar LF. (7)

También existe alteración en el microambiente del tumor lo que genera disminución en la motilidad de los linfocitos T. (8)

5. Factores de riesgo

Se ha identificado que el antecedente de LF en familiares de primer grado aumenta 4 veces el riesgo de padecer el mismo subtipo de linfoma. (8) Otros factores de riesgo que se han identificado es el uso de tintes de cabello antes de 1980 y después de este año se ha encontrado que solo los tintes oscuros aumentan el riesgo (9), la exposición laboral a solventes orgánicos clorados (10).

6. Cuadro Clínico

Los pacientes se presentan con linfadenopatía con aumento y disminución del tamaño durante años (7), esplenomegalia, los síntomas B (fiebre, diaforesis y pérdida de peso) se presentan en menos del 20%, la médula ósea se encuentra infiltrada con presencia de agregados linfoides paratrabeculares en el 70% de los casos, es poco frecuente que exista actividad extranodal aparte de médula ósea (11) Existe transformación hacia un linfoma más agresivo de alto grado en el 2-3% de los pacientes por año (12).

7. Diagnóstico

Se realiza mediante biopsia excisional del ganglio linfático, la cual es superior sobre la biopsia por aspirado con aguja fina (BAAF), debido a que la clasificación del grado histológico se realiza contando el número de centroblastos por folículo neoplásico y al momento de realizar la BAAF se pierde la arquitectura de estos (6) El examen histológico es esencial para el diagnóstico, mientras que el inmunofenotipo y los estudios moleculares ayudan a apoyar el diagnóstico. (7)

8. Morfología

Se caracteriza por reemplazo de la arquitectura normal del ganglio linfático por una proliferación de linfocitos B centrofoliculares siendo característica la presencia de centrocitos y centroblastos. Los centrocitos son células de tamaño pequeño a mediano, el núcleo es mayor y de cromatina más laxa, el nucléolo es visible pero poco prominente. Los centroblastos son células de tamaño grande de dos a tres veces el tamaño de un linfocito, de citoplasma basófilo, núcleo redondeado frecuentemente multilobulado, cromatina finamente granular y de uno a tres nucléolos periféricos de mediano o pequeño tamaño (14).

La Clasificación de la OMS ha adoptado grados del 1 al 3 basado en la cantidad de centroblastos observados por campo de alto poder: Grado 1 con 0-5 centroblastos/campo de alto poder (CAP), grado II con 6 a 15 centroblastos/CAP y

grado III con más de 15 centroblastos/CAP y grado III b el cual se encuentra cubierto de centroblastos. (9) (tabla 1)

Tabla 1. Linfoma folicular (Grados) y patrón de crecimiento

GRADO	DEFINICIÓN
GRADO 1-2 (bajo grado)	0-15 centroblastos
1	0-5 centroblastos
2	6-15 centroblastos
Grado 3	>15 centroblastos
3A	Centrocitos presentes
3B	Sábanas sólidas de centroblastos
REPORTE DEL PATRÓN	PROPORCIÓN FOLICULAR
Folicular	>75%
Folicular y difuso	25-75%
Folicular focal	<25%
Difuso	0%

Las áreas difusas contienen >15 centroblastos por Campo alto poder y son reportados como LDCGB con linfoma folicular

9. Inmunofenotipo

Las células tumorales usualmente expresan inmunoglobulinas de superficie (IgM con o sin IgD, IgG y raramente IgA). Expresan antígenos asociados a células B (CD19, CD20, CD22 y CCD79a), en la mayoría de las ocasiones son positivos para CD10, BCL2 y BCL6 y negativos para CD5 y CD4. Algunos casos carecen de la expresión de CD10 pero mantienen la expresión de BCL6. Otros marcadores de centro germinal como LM02, GCET1 y HGAL son positivos, pero usualmente solo son usados en el diagnostico diferencial de LF con el Linfoma de la zona marginal con colonización folicular. La sobreexpresión de BCL2 es el blanco del LF, se encuentra expresado en el 85-90% de los casos grado 1-2 pero <50% en grado 3. (16)

10. Estadificación

Clasificación de Ann-Arbor

La clasificación de Ann-Arbor fue utilizada originalmente para la estadificación de Linfomas de Hodgkin (LH), en la clasificación de LNH ha presentado diversas deficiencias debido a la diferencia de presentación entre el LH y LNH, a pesar de las deficiencias se ha adoptado este método para estadificar de manera anatómica el LNH.

Este sistema divide a los pacientes en cuatro etapas basados en la localización de la enfermedad, diversos sitios de enfermedad de un lado del diafragma, enfermedad linfática de los dos lados del diafragma y enfermedad extranodal diseminada. Los sitios de enfermedad extranodal son reconocidos con la letra E.

(Tabla 2) (21)

Tabla 2. Clasificación de Ann Arbor

ETAPA	
I	Involucro de un solo ganglio linfático o solo una región (ejem. Bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Involucro de dos o mas regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
III	Involucro de dos o mas regiones ganglionares de los dos lados del diafragma
IV	Involucro de sitios extranodales que no hayan sido designados con la letra E. (Medula ósea, pleura y líquido cefalorraquídeo siempre son etapa IV)
TODAS LAS ETAPAS	
A	Asintomatico
B	Fiebre (>38°C), diaforesis, perdida de peso (10% del peso en 6 meses)
DE ETAPAS I A III	Afección de un solo sitio extranodal por contigüidad
E	

CLASIFICACION DE LUGANO

En 2011 se reúne un equipo de trabajo liderado por Chenson con el propósito de modernizar las recomendaciones para valoración, estadificación y respuesta en Linfomas, en 2014 se publican dos artículos donde se establece un consenso para estadificación y respuesta al tratamiento con el uso del PET-CT con 18 fluorodesoxyglucosa, de aquí surge la clasificación de Lugano. (22) **Tabla 3**

Tabla 3. Clasificación de Lugano

Estadio	Afectación	Afectación extranodal
Limitado		
I	Un ganglio o grupo ganglionar	Afectación extraganglionar única sin afectación ganglionar
II	Dos o más grupos ganglionares a un lado del diafragma	Estadio I ó II por afectación ganglionar con afectación extraganglionar contigua
II voluminosa	Igual al II con enfermedad voluminosa	No aplica
Avanzado		
III	Ganglios a ambos lados del diafragma o ganglios supradiafragmáticos y afectación esplénica	No aplica
IV	Afectación extraganglionar no contigua	No aplica

Nota: Las amígdalas, el anillo de Waldeyer y el bazo se consideran tejido ganglionar.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) es recomendada para la evaluación inicial y estadificación en todos los linfomas ávidos por 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) incluyendo el linfoma folicular. (19-21) En comparación con la Tomografía computarizada (CT) el PET/CT ha demostrado mayor sensibilidad para identificar la enfermedad nodal y extranodal sin disminuir la especificidad. (23)

11.Pronóstico

Índice IPI

El índice pronóstico internacional para Linfomas no Hodgkin fue publicado en 1993. Fue resultado de una colaboración internacional que incluía mas de 2000 pacientes con LNH agresivo tratado con quimioterapia combinada basada en antracíclico, este índice fue de gran utilidad en todos los tipos de LNH e incluían cinco factores pronósticos (edad menor o mayor a 60 años, Etapa I y II de Ann Arbor versus Etapa III o IV, sin actividad extranodal versus uno o dos sitios extranodales, Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology (ECOG) grado 0 o 1 vs 2 o mayor, (Tabla 3) y lactato deshidrogenasa (LDH) normal o elevada. (22)

Tabla 4. Estado funcional del ECOG

<i>GRADO</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>
0	Completamente activo
1	Síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas.
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en cama durante varias horas al día, no superan el 50% del día
3	Necesita estar en cama mas de la mitad del día por síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria
4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda en todas sus actividades de la vida diaria.
5	Muerte

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL FLIPI

El Índice pronóstico internacional en Linfoma folicular (FLIPI) se desarrolla a partir de la preocupación que el IPI no fue diseñado para valorar LF y solo entre el 10-15% de los pacientes valorados con IPI presentaban pobre pronóstico.

Se estudiaron 4167 pacientes con diagnóstico de FL diagnosticados entre 1985-1992 y se utilizó este índice en 919 pacientes, se identificaron cinco factores de riesgo: edad (> 60 años vs < 60 años), etapa Ann Arbor (III-IV vs I-II), niveles de hemoglobina (< 120 g/L vs > 120g/L), número de sitios nodales (> 4 vs < 4), LDH (normal vs alterada). Se identificaron tres grupos: bajo riesgo (0-1 factores adversos, 36% de pacientes), riesgo intermedio (2 factores de riesgo 37% pacientes) y pobre pronóstico (>3 factores de riesgo, 27% pacientes) Tabla 4 (25)

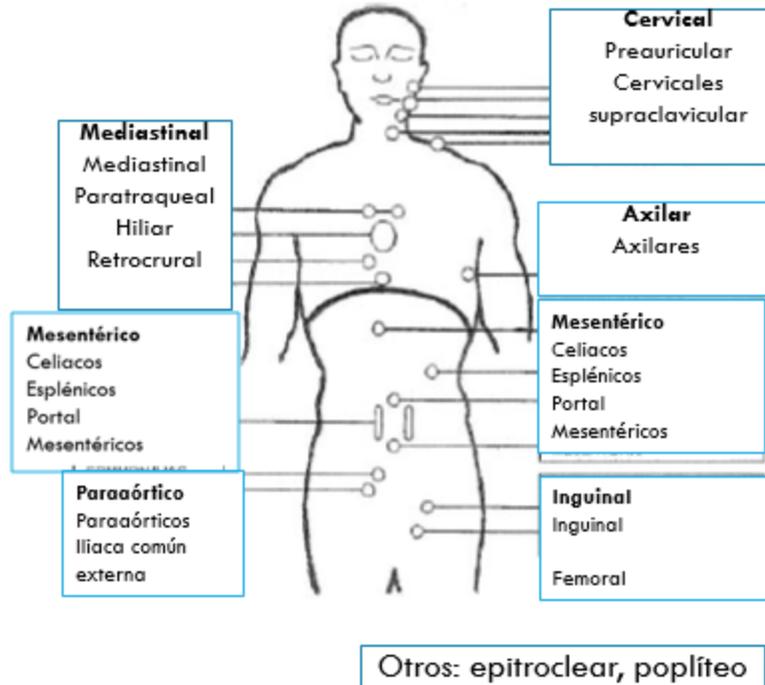
Tabla 5. Criterios FLIPI

<i>EDAD</i>	<i>>60 AÑOS</i>
<i>ESTADIO ANN ARBOR</i>	<i>III o IV</i>
<i>HEMOGLOBINA</i>	<i><12 g/dl</i>
<i>LDH</i>	<i>>normal</i>
<i>SITIOS NODALES</i>	<i>>4</i>

Grupo de riesgo de acuerdo a FLIPI

		<i>5 AÑOS SG (%)</i>	<i>10 AÑOS SG (%)</i>
<i>BAJO</i>	<i>0-1</i>	<i>90</i>	<i>70.7</i>
<i>INTERMEDIO</i>	<i>2</i>	<i>77.6</i>	<i>51</i>
<i>ALTO</i>	<i>>3</i>	<i>52.5</i>	<i>35.5</i>

Figura 1. Maniqui usado para contar el numero de areas nodales.



INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL FLIPI 2

En un estudio mas reciente se publica el indice pronostico internacional FLIPI 2 el cual es un estudio prospectivo en pacientes con diagnostico de LF tratados con rituximab. El modelo final incluye niveles de hemoglobina, diametro mayor de ganglio linfatico involucrado, niveles de beta-2 microglobulina e involucro de la medula osea. Este indice se divide en tres grupos de riesgo con supervivencia libre de enfermedad a 3 años que va desde el 51-91% y la supervivencia global del 82-99%, este indice puede ser de utilidad en los pacientes que reciben regimen con rituximab. (41)

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL M7-FLIPI

En el 2015 Pastore y cols, realizaron un analisis en pacientes con LF que se encontraban recibiendo su primera linea de quimioterapia, se realizó una secuenciacion de ADN en 151 biopsias de pacientes tratados de manera uniforme con rituximab mas ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona en un ensayo clinico fase III, despues de incorporar los factores clinicos basales desarrollaron un modelo para predecir la supervivencia libre de falla (SLF) la cual se define como ausencia de recaida, muerte no relacionada a recaida o adiccion de

otra terapia sistémica. (42) Posteriormente se validó el modelo en una segunda cohorte de 107 pacientes tratados uniformemente con rituximab más ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

El modelo clinicogenético llamado M7FLIPI consiste en los factores de riesgo de FLIPI, la escala de ECOG y las mutaciones en 7 genes (EZH2, ARID1A, EP300, FOXO1, MEF2B, CREBBP y CARD11) el cual ha asociado con un mayor valor predictivo a los modelos que solo incluyen factores clínicos o genéticos. Se identificaron dos grupos de riesgo: alto riesgo (28% de pacientes) con SLF de 38% a 5 años y un grupo de bajo riesgo (72% de pacientes) con SLF a 5 años del 77%.

Es interesante señalar que aproximadamente la mitad de los pacientes que se clasificaron como de alto riesgo de acuerdo al FLIPI fueron clasificados como de bajo riesgo según el M7FLIPI. Las mutaciones en MEF2B y ARID1A fueron asociadas a mejor pronóstico, en contraste el grupo de alto riesgo presentaba mutaciones en EP300 and CREBBP.

El M7FLIPI es la primera escala pronóstica en linfomas que incorpora los factores clínicos y genéticos para identificar el grupo de alto riesgo en pacientes con uso de inmunoterapia. (43)

12.Tratamiento

El tratamiento va a depender de la etapa en la que se encuentre el paciente, se dividen en dos rubros: pacientes en etapas I y II (<7cm) y pacientes en etapa II voluminosa o etapa III y IV. (2)

Menos del 10% de los pacientes se encuentran en etapas I y II, entre las opciones de tratamiento se encuentra radioterapia al campo involucrado, ver y esperar y en algunos radioterapia y agregar quimioterapia, Guadagnolo y cols., reportaron que con radioterapia a campo involucrado con supervivencia global (SG) a 10 años entre 60-80% y media de SG de 19 años, en este estudio la mayoría de los pacientes (74%) se encontraban en etapa I y el 24% recibieron quimioterapia aparte de la radioterapia. (25)

En un estudio prospectivo en pacientes con LF etapa I se valoró la respuesta a la primera línea en el que se incluyeron varios grupos: solo observación (“ver y esperar”) en 17%, solo radioterapia (RT) 27%, monoterapia con rituximab 12%, rituximab combinado con quimioterapia 28% y modalidad combinada con radioterapia en 13%. El tiempo medio de seguimiento fueron 57 meses, la media de supervivencia libre de progresión (SLP) con RT fue de 72 meses. La SLP fue la

misma entre los grupos de Radioterapia vs observacion vs monoterapia con rituximab. En el seguimiento tampoco se observo diferencia en la supervivencia global entre los diferentes grupos. Los investigadores sugieren que el estandar de tratamiento con radioterapia en etapa temprana sintomatica. (44)

En un estudio retrospectivo multicentrico evaluo la respuesta en 145 pacientes con LF en etapa I y II que fueron tratados con 6 diferentes lineas de tratamiento (observacion, quimioterapia, Radioterapia, Radioterapia combinada con quimioterapia, rituximab como monoterapia y rituximab combinado con quimioterapia. La media de edad fue 55 años; 58% estaban en etapa I y el 42% en etapa II. El 15% de los pacientes presenta enfermedad voluminosa. De los pacientes que recibieron terapia activa, la respuesta completa (RC) se presento en el 57% para rituximab, 69% para quimioterapia, 75% para quimioinmunoterapia, 81% para radioterapia sola y 95% para radioterapia con quimioterapia. La SLP a 7.5 años fue mayor con quimioinmunoterapia (60%) comparado con otras terapias (19% para radioterapia, 23% para quimioterapia combinada con radioterapia y 26% para el grupo de observacion). Sin embargo no se observan diferencias significativas en la supervivencia global a 7.5 años. (45)

Tratamiento en etapa III y IV

Existen indicaciones para inicio de tratamiento, las cuales se han basado en las indicaciones para iniciar tratamiento en los criterios de GELF modificados (26):
Tabla 6

Tabla 6. Criterios de Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires(GELF) modificados

Alta carga tumoral definida por cualquiera de los siguientes:
Afección de ≥ 3 áreas ganglionares, cada una con un tamaño ≥ 3 cm
Cualquier masa de tamaño ≥ 7 cm
Sintomatología general (Síntomas B)
Esplenomegalia
Derrame Pleural o Ascitis
ECOG > 1
LDH o B2 microglobulina por arriba del valor normal

Un estudio aleatorizado fase III evaluó el rol del tratamiento con rituximab (con y sin mantenimiento con rituximab) con ver y esperar en etapas avanzadas asintomáticos (n=462), el desenlace primario fue el inicio de una nueva quimioterapia posterior a la aleatorización, el análisis demostró que el inicio de rituximab de manera temprana disminuye el tiempo de iniciar una nueva quimioterapia comparado con solo observación, la supervivencia libre de progresión fue mayor en el brazo de rituximab vs observación, el desenlace de este estudio fue controversial debido al inicio de segunda quimioterapia en el brazo de rituximab. No se observó diferencia en la supervivencia global entre los dos grupos. (24)

Se ha demostrado que el rituximab tiene actividad como agente único de quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo así como en recaída y enfermedad refractaria. La adición de rituximab a los regímenes de quimioterapia se ha relacionado con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. (25)

El grupo italiano de Linfoma evaluó la eficacia de tres regímenes de quimioterapia (R-CVP, RCHOP y RFM) como primera línea en pacientes con FL en etapa avanzada, el desenlace primario fue el tiempo para falla a tratamiento (TFT), a 3 años el 46% tratado con RCVP presentó falla a tratamiento versus 62% para RCHOP y 52% para RFM después de una media de seguimiento de 34 meses. La

supervivencia libre de progresion fue del 52% vs 68% vs 63% ($p = .011$), se observo neutropenia grado 3-4 mas comunmente en el brazo de RFM en el 64% vs RCVP 28% y 50% con RCHOP

Se observaron mas neoplasias secundarias relacionadas al RFM (8%) que con RCVP (2%) o RCHOP (3%). (26)

Se plantea que RCHOP es superior a RCVP y RFM

Existen diferentes combinaciones que se pueden realizar con el Rituximab entre ellas se encuentra la bendamustina. La eficacia de la combinación Rituximab-Bendamustina (RB) en un estudio en fase II de pacientes con linfoma indolente (un tercio de ellos LF) fue alta, con tasa de RC de 60%, una mediana de SLP de 24 meses y una mediana de SG no alcanzada. (46) Los resultados preliminares de un estudio aleatorizado de fase III de tratamiento en primera línea de linfomas indolentes (52% LF) comparando RB frente a R-CHOP han mostrado mayor eficacia de RB con toxicidad menor (47)

La bendamustina combinada con rituximab y el inhibidor de proteosoma bortezomib (BRV) fue evaluado en dos estudios fase II en pacientes con LF en recaída o refractarios. En un estudio en pacientes con linfoma indolente y linfoma del manto (solo 16 pacientes tenían linfoma folicular, el 56% se encontraban en clasificacion de alto riesgo por FLIPI con una media de uso de 4 terapias previas). La supervivencia libre de progresion a 2 años fue del 47% y la media de supervivencia libre de progresion fue de aproximadamente 22 meses. (48)

En otro estudio (VERTICAL) que evaluó una combinación de BVR en pacientes con linfoma folicular refractario ($n=73$, Alto riesgo FLIPI, 38% dos terapias previas), la tasa de respuesta fue de 88% y respuesta completa de 53%. La mediana de respuesta fue de 12 meses, con respecto a los eventos adversos se reportó en un 34%, siendo el más común mielotoxicidad, fatiga, neuropatía periférica y síntomas gastrointestinales. (49)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LF se caracteriza por ser una enfermedad indolente, con buena respuesta al tratamiento, pero caracterizado por múltiples recaídas y en algunos casos transformación hacia un LNH agresivo. (27) En estudios previos se utilizaba la clasificación de Ann Arbor pero se ha observado con el tiempo que la etapa solo es uno de los factores pronósticos y el PET-CT se ha convertido en el estudio de elección para múltiples tipos de linfomas, ya que su uso cambia la etapa entre un 10-30% de los casos, sin impactar en la supervivencia libre de enfermedad o progresión, pero si para la indicación del tratamiento ideal a los pacientes, así como también se ha convertido en una herramienta básica antes de considerar el uso de radioterapia. (28)

Existen diversas escalas pronosticas que se han propuesto, en los últimos años el PET/CT ha tomado un papel central en la estadificación de los subtipos de LNH, pero también ha cobrado importancia cuantificar la carga tumoral nombrada VTM el cual se puede obtener por medio de una tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) (29) Meignan y cols. Publicaron un estudio multicéntrico donde se midió el VTM en 185 pacientes con diagnostico de LF y se encontró que el VTM mayor a 510 cm^3 es un predictor independiente de mal pronóstico. (30)

Goldstein y cols., recientemente publicaron un estudio donde se comparó la población con diagnostico de LF que contaba con seguridad social vs la que no cuenta con seguridad social así como aquella que se trato en un medio privado, llama la atención que la población sin seguridad social tenia una menor sobrevida global comparada con la que contaba con seguridad social o se atendía en el medio privado (31), es importante señalar esto ya que la población que se atiende en nuestro instituto cuenta con un bajo nivel socioeconómico y no cuenta con seguridad social a pesar de que el LF es cubierto por el Seguro Popular, por lo cual los desenlaces podrían no ser los mismos a lo reportado en la literatura así como las escalas pronosticas usadas podrían no ser de tanta utilidad en nuestra población.

Este estudio pretende evaluar el VTM en pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cancerología y si este es un factor de mal pronóstico.

III. JUSTIFICACIÓN

Delfau-Larue y cols, realizaron un estudio en población francesa donde el valor de corte del VTM (510 cm³) como factor de mal pronóstico coincidió con el estudio realizado previamente. (32)

Aunque existe un estudio en población norteamericana que coincide con el valor de corte de VTM, no existe algún estudio en población mexicana que determine si este se puede utilizar como factor de mal pronóstico y cual sería el valor de corte.

IV. OBJETIVOS

1. Objetivo general:

Evaluar los factores pronósticos clínicos y de imagen (PET-CT) que influyen en la supervivencia de pacientes con linfoma folicular en el Instituto Nacional de Cancerología.

2. Objetivos específicos:

Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con linfoma folicular diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

Evaluar parámetros clínicos y de imagen como factores predictivos de supervivencia, en la población de pacientes con Linfoma Folicular en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México.

Determinar la utilidad del VTM como factores predictivos de supervivencia en pacientes con linfoma folicular tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal retrospectivo, de la población que acude a la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología, con diagnóstico de Linfoma Folicular.

Diseño del Experimento: Es un estudio retrospectivo, longitudinal observacional.

Unidad de Observación: Población con diagnóstico de Linfoma Folicular que acudió a la consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología

Universo de Trabajo: El universo de trabajo son 206 pacientes de 28 a 86 años con el diagnóstico de Linfoma Folicular que acudieron al INCAN en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2017

Cálculo de la muestra: No fue necesario realizar cálculo de muestra debido a que se trata de un estudio acumulativo en cuanto a pacientes.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años

Diagnóstico de Linfoma Folicular corroborado por estudio de inmunohistopatología y patología

Pacientes del Instituto Nacional de cancerología

Paciente sin tratamiento previo

Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años

Pacientes con diagnóstico de Linfoma Folicular que en estudios posteriores se evidencie otro tipo de neoplasia hematológica

Pacientes con seguimiento menor a 2 meses y que no sea secundario a toxicidad por quimioterapia.

VARIABLES:**Tabla 7. Variables**

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
Edad	Cuantitativa continua (Años)
Sexo	Nominal (Hombre, Mujer)
Grado de linfoma	Nominal (1, 2, 3a, 3b)
Etapas clínicas	Nominal (I, II, III, IV)
Hemoglobina	Cuantitativa continua (mg/dl)
Hemoglobina	Nominal (<12 mg/dl o >12 mg/dl)
Leucocitos	Cuantitativa continua (X10 ⁹ /L)
Neutrófilos	Cuantitativa continua (X10 ⁹ /L)
Linfocitos	Cuantitativa continua (X10 ⁹ /L)
Plaquetas	Cuantitativa continua (X10 ⁹ /L)
Creatinina sérica	Cuantitativa continua (mg/dl)
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Cuantitativa continua (mg/dl)
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Nominal (normal, alta, baja)
Beta 2 microglobulina	Nominal (normal o alta)
Sitios nodales	Cuantitativa continua
Tamaño del ganglio	Cuantitativa continua (cm)

Tamaño ganglio > 6 cm	Cualitativa (si o no)
Infiltración a medula ósea	Cualitativa (si o no)
Síntomas B	Cualitativa (si o no)
Esplenomegalia	Cualitativa (si o no)
VTM	Cuantitativa continua (cm³)
Radioterapia	Cualitativa (si o no)
Tratamiento	Cualitativa (RCHOP, RCOP, CHOP, Clorambucil-prednisona, sin tratamiento)
Ciclos	Cuantitativa discreta
Respuesta *	Cualitativa (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión, no valorable)
Supervivencia libre de enfermedad **	Cuantitativa discreta (meses)
Supervivencia libre de enfermedad **	Cuantitativa discreta (meses)

*Respuesta con PET-CT: Se utilizó para la respuesta utilizando la escala de 5 puntos o CT. La respuesta se definió como la tasa de CR y PR. CR requirió una resolución completa de todos los síntomas de la enfermedad, incluyendo aumento de volumen de los ganglios linfáticos, hepatomegalia y esplenomegalia. Una respuesta metabólica completa incluso con una masa persistente se considera una remisión completa. Un PR requiere una disminución de más del 50% en la suma del producto de los diámetros perpendiculares de hasta seis ganglios representativos o lesiones extranodales. La enfermedad progresiva por criterios de CT sólo requiere un aumento de los PPD de un solo nodo > ó = 50%. (33) OS se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de la muerte debido a cualquier causa o último seguimiento.

Criterios de Deauville consisten en una escala de 5 puntos basada en la medición de la intensidad de captación residual y su comparación con valores de referencia como el pool mediastinal y hepático

**Supervivencia: Se tomó como fecha basal, a la fecha en la que se estableció el diagnóstico histológico. La supervivencia libre de progresión (slp) se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de progresión tumoral o recaída, muerte o último seguimiento. La supervivencia global se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o último seguimiento.

Tabla 8. Criterios de Respuesta para estudios Clínicos LNH (33)

<i>Respuesta</i>	<i>Definición</i>	<i>Adenomegalias</i>	<i>Hígado-Bazo</i>	<i>Médula Ósea</i>
<i>Respuesta Completa</i>	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	a) Avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento: cualquier ganglio positivo si PET negativo al diagnóstico. b) PET negativo: regresión a lo normal en la TAC	Desaparición de adenomegalias y esplenomegalia o hepatomegalia	Desaparición infiltración inicial; si morfología indeterminada corroborar por inmunohistoquímica negativa
<i>Respuesta Parcial</i>	Regresión de enfermedad medible y No sitios nuevos	> 50% disminución en SPD de los 6 sitios más voluminosos de AT dominantes; no aumento de las otras adenomegalias. a) Avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento; Uno o más PET + previos en sitio previamente involucrado b) Variable avidéz a FDG o PET Negativo; regresión en TAC	> 50% disminución en SPD de ganglios (para un solo ganglio en su diámetro transversal mayor); no aumento en tamaño de bazo e hígado	Irrelevante si fue positiva previo a Tratamiento; se debe especificar el tipo celular.
<i>Enfermedad Estable</i>	Falla para lograr RC/RP o EP	a) Avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento; PET positivo sitios previos de AT y no sitios nuevos en TAC o PET b) Variable avidéz a FDG o PET Negativo; no cambios en tamaño de lesiones previas en TAC		
<i>Enfermedad en recaída o Progresión</i>	EP Cualquier lesión nueva o incremento > 50% del nadir de los sitios previamente involucrados	Aparición de nuevas lesiones > 1.5cm en cualquier diámetro, > 50% incremento en SPD de más de 1 ganglio, > 50% de incremento en el diámetro mayor de un ganglio previamente identificado >1cm en su diámetro más pequeño	Lesiones PET positivas si tiene linfoma con avidéz a FDG o PET positivo previo tratamiento > 50% incremento del nadir en SPD de cualquier lesión previa	Involucro nuevo o recurrente

Abreviaturas: AT: Actividad tumoral linfoma; RC: Remisión Completa; RP: Remisión Parcial; EE: Enfermedad Estable; EP: Enfermedad Progresiva; FDG: Fluorodeoxiglucosa; PET: Tomografía por emisión de positrones; TAC: Tomografía axial computarizada; SPD: Suma del producto de los diámetros

VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables clínicas se tabularon y se utilizaron medidas centrales: media, mediana y desviación estándar para aquellas numéricas continuas. Se compararon por chi cuadrada. Las curvas de supervivencia se generaron por el método de Kaplan- Meier.

Los valores de VTM (promedios y DS) se compararon con análisis de ANOVA, de acuerdo a los siguientes criterios de respuesta: respuesta completa, parcial, estable, progresión de enfermedad. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$

Se realizó análisis univariado y de regresión de Cox para evaluar los factores que influyeron en respuesta, supervivencia libre de enfermedad y global. Los factores evaluados fueron: sexo del paciente, grado histológico, etapa clínica, infiltración a medula ósea, LDH, síntomas B y VTM ; se expresaron como razón de riesgo (HR) de OS como criterio de valoración primario. Las curvas de supervivencia se generaron por el método de Kaplan-Meier.

Se realizó análisis de ROC para determinar la sensibilidad y especificidad para el corte de VTM.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS v.22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

VII. RESULTADOS:

Se analizaron 206 expedientes que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2017 con diagnóstico de Linfoma Folicular. De los cuales a 178 pacientes se les realizó PET-CT al diagnóstico, el servicio de Imagenología realizó el análisis de estos estudios midiendo VTM en 91 pacientes en el periodo de enero del 2005 a mayo del 2015.

Características de la población

El 51.6% de los pacientes fueron del sexo masculino, con edad media al diagnóstico de 54 años, con infiltración a medula ósea en 36.3%, enfermedad voluminosa en 45.1%, el 84.6 % de los pacientes se diagnosticaron en etapa III-IV, así como las siguientes características. (Tabla 8 y 9)

Tabla 9. Características basales de grupo de pacientes

	<i>Promedio</i>
<i>Edad al diagnostico (años)</i>	53.9 (28-86)
<i>Sitios nodales</i>	8.02
<i>Tamaño del ganglio (cm)</i>	7.02
<i>Leucocitos (X10⁹/L)</i>	13.54
<i>Neutrófilos (X10⁹/L)</i>	5.41
<i>Hemoglobina (mmol/litro)</i>	14.29
<i>Linfocitos (X10⁹/L)</i>	6.89
<i>Plaquetas (X10⁹/L)</i>	251
<i>LDH (mg/dL)</i>	190.4
<i>β 2 microglobulina (mg/dl)</i>	2.99
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	.9

Tabla 10. Grado Histopatológico

<i>Grado</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
1	43	47.3
2	25	27.5
3 a	22	24.2
3 b	1	1.1

Esquema de tratamiento y respuesta en primera línea

La mayoría de los pacientes (85.71%) recibieron tratamiento con RCHOP como primera línea, RCVP (8.79%), CHOP (2.19%), Clorambucil y prednisona (1.09%) y en 2.19% no se administró tratamiento.

Tabla 11. Esquemas de tratamiento en primera línea

Tratamiento	Esquema
R-CHOP	Rituximab 375 mg / m ² el día 1, Ciclofosfamida 750 mg / m ² el día +1, Doxorrubicina 50 mg / 2 el día +1, Vincristina 1,4 mg / m ² el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5
R-COP	Rituximab 375 mg / m ² el día 1, Ciclofosfamida 750 mg / m ² el día +1, Vincristina 1,4 mg / m ² el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5
CHOP	Ciclofosfamida 750 mg / m ² el día +1, Doxorrubicina 50 mg / 2 el día +1, Vincristina 1,4 mg / m ² el día +1, Prednisona 100 mg dosis total diaria del día +1 al +5
Clorambucil / Prednisona	Clorambucil a 0,1 mg / kg del día +1 al +5 y prednisona a 100 mg del día +1 al +5

El 75.64% (n= 59) de los pacientes que recibieron RCHOP tuvieron respuesta completa, el 14.10% presentó RP, el 2.56% presentó enfermedad estable, en el 2.56% se documentó progresión de la enfermedad y en el 5.12% la respuesta no fue valorable.

En los pacientes que recibieron RCOP el 50% tuvo RC, el 37.5% presenta respuesta parcial y el 12.5% enfermedad estable.

El 100% de los pacientes que recibieron CHOP presentaron respuesta completa, en el único paciente al que se le dio clorambucil con prednisona no se documentó la respuesta.

De los dos pacientes a los que no se les dio tratamiento, el 50% presentó respuesta completa debido a que posterior a realizar la biopsia no se encontró datos de enfermedad, en el otro 50% no se documentó la respuesta.

El esquema RCHOP fue el esquema de mayor tasa de respuesta completa con 75.64% vs 50% RCOP vs CHOP (100%) vs sin tratamiento (50%), aunque el 100% de los pacientes que recibió CHOP tuvo respuesta completa, es importante señalar que solo fueron 2 pacientes a los que se les dio este esquema.

Tabla 12. Respuesta a tratamiento de primera línea según esquema

<i>Respuesta</i>	<i>RCHOP</i> <i>N=78 (85.71%)</i>	<i>RCOP</i> <i>N=8 (8.79%)</i>	<i>CHOP</i> <i>N=2</i> <i>(2.19%)</i>	<i>Clorambucil+Prednisona</i> <i>N= 1 (1.09%)</i>	<i>Ninguno</i> <i>N=2</i> <i>(2.19%)</i>
<i>Respuesta completa (RC)</i>	59 (75.64%)	4 (50%)	2 (100%)	0	1 (50%)
<i>Respuesta parcial (RP)</i>	11 (14.10%)	3 (37.5%)	0	0	0
<i>Enfermedad estable (EE)</i>	2 (2.56%)	1 (12.5%)	0	0	0
<i>Progresion enfermedad (PE)</i>	2 (2.56%)	0	0	0	0
<i>No valorable (NV)</i>	4 (5.12%)	0	0	1 (100%)	1 (50%)

Al 62% de los pacientes se les dio mantenimiento con Rituximab con una aplicación 375mg /m² cada 3 meses por 2 años.

VOLUMEN METABOLICO TOTAL

Se obtuvo el VTM con una media de 599.32 cm³ con desviación estándar 755.424cm³, en el grupo de RC la media fue de 460.24 cm³, en RP de 942.44 cm³, Enfermedad estable 949.15 cm³, progresión de la enfermedad 373.69 cm³, en los pacientes en los que la respuesta fue no valorable fue de 1228.83 cm³. (Tabla 12). Se comparó el VTM del grupo de respuesta completa con el resto de los grupos por medio de una prueba de ANOVA con una diferencia estadísticamente significativa (p=.035)

Tabla 13. Volumen Tumoral Medio por respuesta al tratamiento

	<i>N</i>	<i>Media</i> (<i>cm</i> ³)	<i>Desviación</i> <i>estandar</i>	<i>Error estandar</i>
<i>RC</i>	66	460.24	498.313	61.338
<i>RP</i>	14	942.44	1370.649	366.321
<i>EE</i>	3	949.15	526.659	304.065
<i>PE</i>	2	373.69	383.265	271.010
<i>NV</i>	6	1228.83	929.889	379.625
<i>Total</i>	91	599.32	755.424	79.19

ESTADO ACTUAL SEGÚN ESQUEMA DE PRIMERA LINEA

Al momento del corte del estudio el 74.72% se encontraba vivo, el 70.32% de los pacientes se encontraba vivo sin enfermedad (VSE), 4.39% se encontraba vivo con enfermedad (VCE), 2.19% falleció sin enfermedad (FSE), 10.98% falleció con actividad de la enfermedad (FCE), 12.08% perdió seguimiento de los cuales el 3.29% no tenían enfermedad (PSSE) al momento de su última consulta y el 8.79% si presentaba actividad de la enfermedad (PSCE), según el esquema de primera línea la distribución como se muestra en la tabla 13

Tabla 14. Estado actual según esquema de primera línea

<i>Estado actual</i>	<i>RGHOP</i> <i>N=78 (85.6%)</i>	<i>RCOP</i> <i>N=8 (8.8%)</i>	<i>CHOP</i> <i>N=2</i> <i>(2.2%)</i>	<i>Clorambucil</i> <i>+Prednisona</i> <i>N= 1 (1.1%)</i>	<i>Ninguno</i> <i>N=2</i> <i>(2.2%)</i>
<i>VSE</i>	59 (75.6%)	3 (37.5%)	1 (50%)	0	1 (50%)
<i>VCE</i>	3 (3.84%)	1 (12.5%)	0	0	0
<i>FSE</i>	1 (1.28%)	0	1 (50%)	0	0
<i>FCE</i>	8 (8.79%)	1 (12.5%)	0	0	1 (50%)
<i>PSSE</i>	1 (10.25%)	2 (25%)	0	0	0
<i>PSCE</i>	6 (7.69%)	1 (12.5%)	0	1 (100%)	0

RECAIDA

El 17.5% de los pacientes presentaron recaída posterior al tratamiento de primera línea, se distribuyo de la siguiente forma según el tratamiento de primera línea: RCHOP 22.03% (n=13), RCOP 12.5 % (n=1), CHOP 100% (n=2), el paciente que recibió Clorambucil y prednisona perdió seguimiento con datos de enfermedad a 12 meses de iniciado el tratamiento, el 50% (n=1) de los pacientes que no recibieron tratamiento continúa en respuesta completa y el otro 50% falleció a las dos semanas de diagnostico

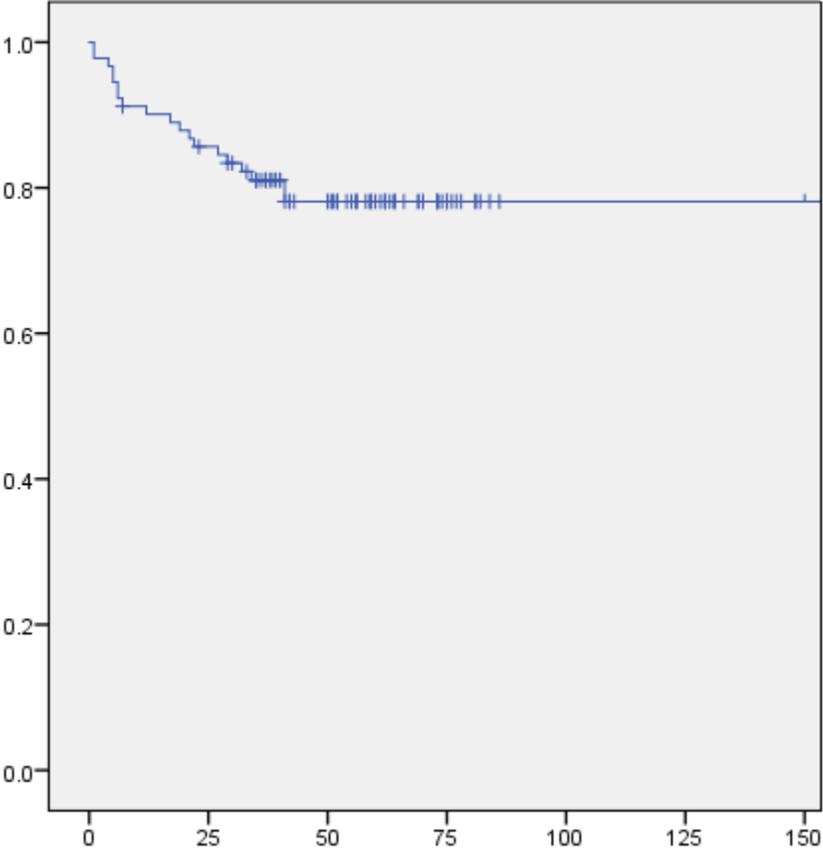
MORTALIDAD

La mortalidad fue del 13.98% (n=12), según el esquema de primera línea: RCHOP 11.53 % (n=9), RCOP 12.5% (n=1), CHOP 50% (n=1), Clorambucil y prednisona no valorable por perdida de seguimiento y sin tratamiento 50% (n=1).

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

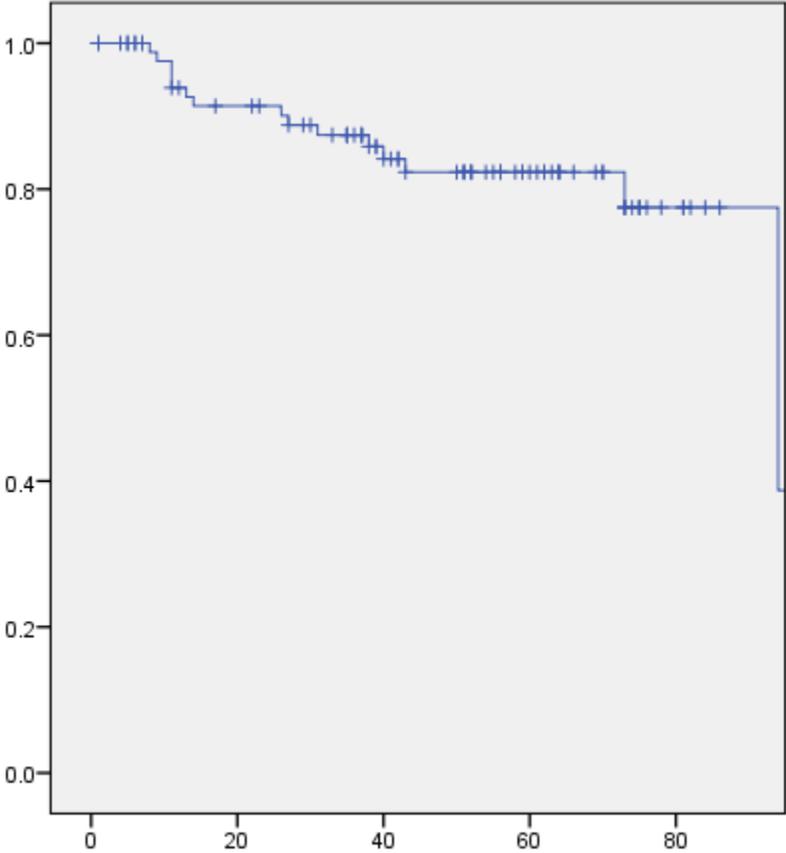
La media de supervivencia global (SG) fue de 123.51 meses y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 81.26 meses. (Grafica 1 y 2)

Grafica 1. Supervivencia Global



Supervivencia Global (Meses)

Grafica 2. Supervivencia libre de enfermedad

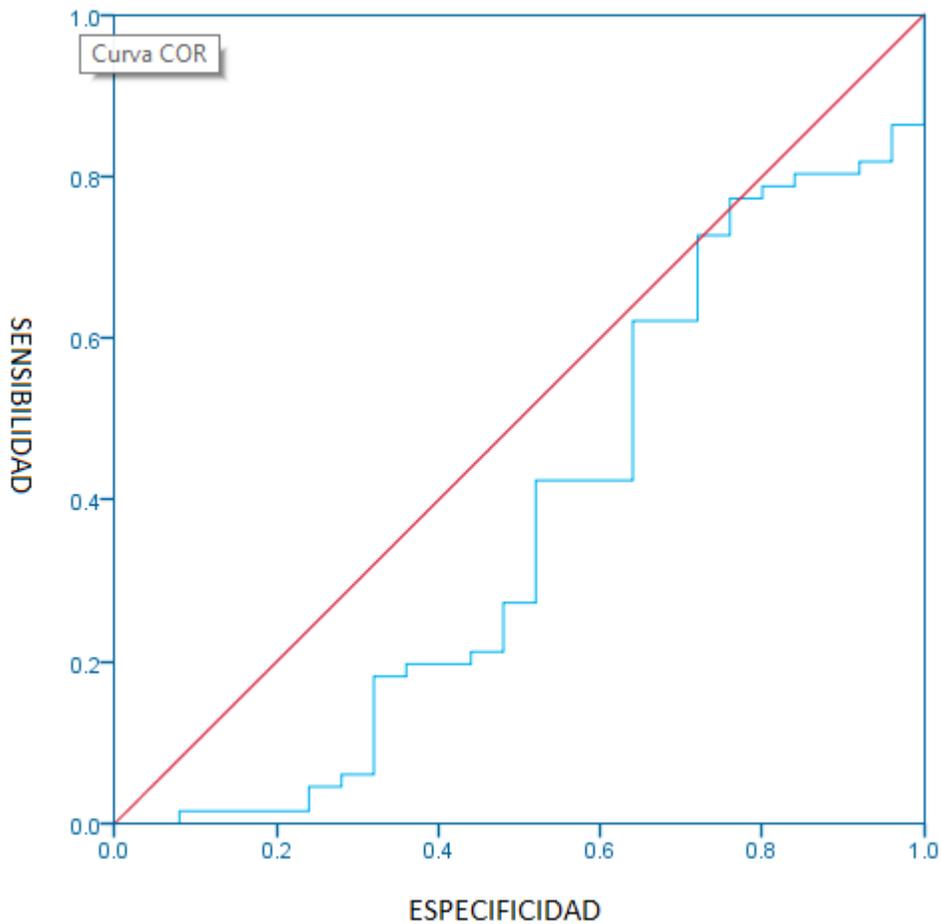


Supervivencia libre de enfermedad (Meses)

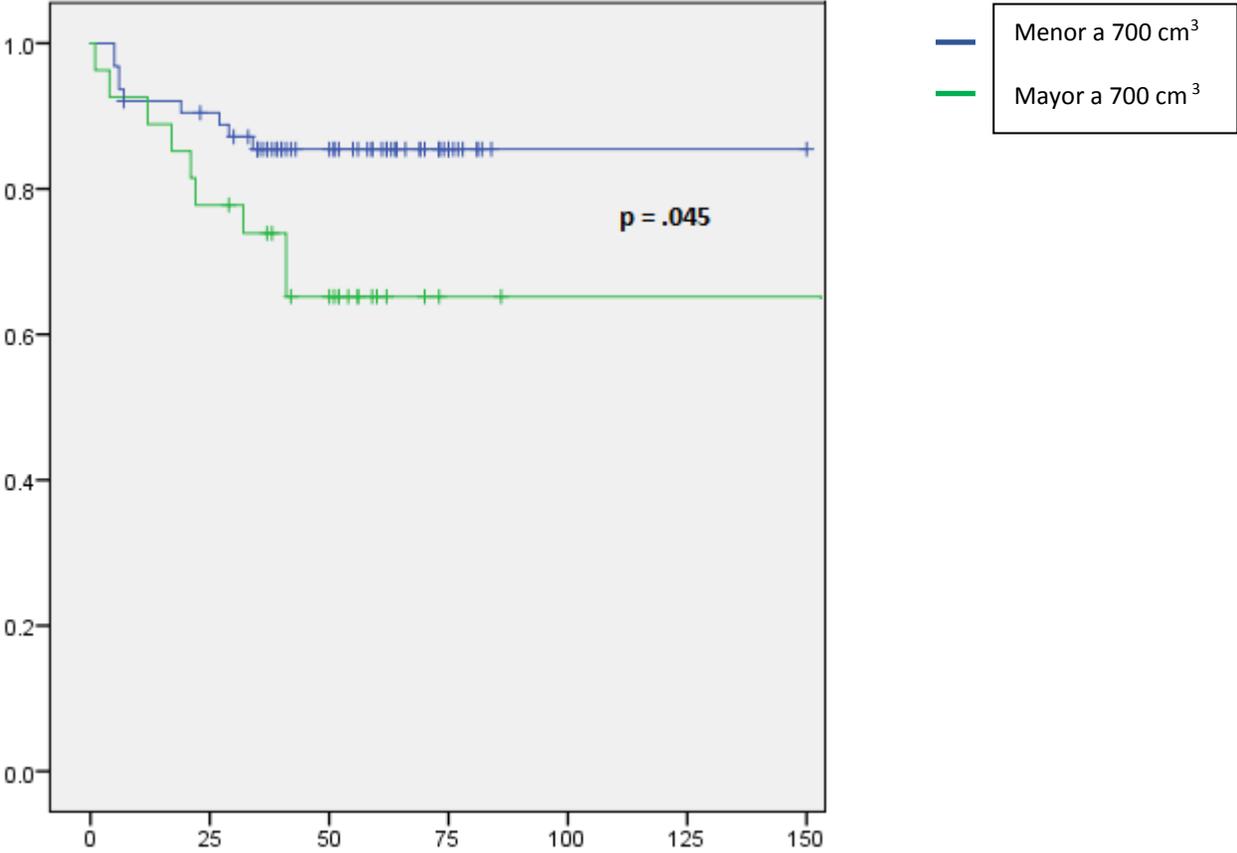
CURVA ROC PARA VTM

El análisis de ROC (*Receiver operating Characteristics*) , determinó como valor de corte del VTM 700 cm³ , como un factor predictivo de supervivencia global, que separó a dos grupos con SG de 82 % y 62 % a 150 meses (p=0.045), como se muestra en la siguiente curva de Kaplan-Meier (grafica 4)

Grafica 3. Curva ROC para VTM



Grafica 4. Supervivencia global comparado con VTM < o igual o mayor 700 cm³



VIII. Discusión

En este estudio se analizaron 91 pacientes donde no se observó predominio de género lo cual coincide con la literatura (34) y la edad promedio al diagnóstico fue de 54 años de edad lo cual difiere de la población Sueca ya que la edad promedio de diagnóstico es a los 65 años (35), se reportó respuesta completa a la primera línea en el 72.5% lo cual difiere de la literatura, ya que se ha reportado respuesta completa >85% posterior al inicio de la primera línea (36-38) El 84.6% se diagnosticaron en etapa III o IV y solo se reportó infiltración a medula ósea en el 36.3% comparado con el 70% de infiltración a medula ósea reportado por otros autores (8).

La administración de la primera línea fue basada en 4 esquemas: RCHOP que se le administro al 85.6% de los pacientes, RCVP (8%), CHOP (2.2%), Clorambucil y prednisona (1%) y ver y esperar (2.2%), es importante señalar que a los dos pacientes que se omitió el rituximab fue por comorbilidad con Hepatitis C y no fue por falta de recursos ya que el seguro popular cubrió el tratamiento estándar a la población estudiada. Es interesante observar que a un paciente se le ofreció clorambucil y prednisona debido a la pobre funcionalidad que presentaba, aunque la literatura no lo comente como una opción de esquema de tratamiento(36-38)

A dos pacientes se les dejó sin tratamiento debido a que el primero posterior a la biopsia no presentaba datos de actividad de la enfermedad, el otro paciente por proceso infeccioso complicado no se ofreció tratamiento presentando defunción a las dos semanas de diagnóstico.

Es de interés que el grupo que progreso presentó a su diagnóstico presentaba una media de VTM de 373.69 cm³ aunque solamente fueron dos casos por lo cual tendría que ampliarse la muestra para poder estudiarlo más ampliamente.

El nivel de corte del VTM que se estableció fue de 700 cm³ lo cual difiere de los dos estudios previamente realizados donde se estudio a norteamericanos y franceses respectivamente (30, 32) el cual coincidió en un corte de 500 cm³, es importante señalar que el VTM solo influyo sobre la Sobrevida Global sin lograr diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida libre de enfermedad, aunque también es importante subrayar que la diferencia de corte entre lo que

este estudio reporta y los estudios previamente comentados reportan es de 190 cm³, lo cual es una diferencia importante y nos llama la atención debido a que de continuar con el auge que ha tenido el PET/CT debemos ampliar los estudios y sugerir realizar estudios multicéntricos para establecer un adecuado corte en la población mexicana para poder sugerir que se realice de manera rutinaria el calculo del VTM en nuestro hospital.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Mamessier, E., Broussais-Guillaumot, F., Chetaille, B., Bouabdallah, R., Xerri, L., Jaffe, E., & Nadel, B. (2014). Nature and importance of follicular lymphoma precursors. *Haematologica*, 99(5), 802-810. doi: 10.3324/haematol.2013.085548
2. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2015. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN 2018 Jul from NCCN website
3. 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;31:1506–1513.
4. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO. (2018). Retrieved from <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>
5. Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*, 120(24), 4795-4801.
6. Young, N. (2006). Grading follicular lymphoma on fine-needle aspiration specimens-A practical approach. *Cancer*, 108(1), 1-9.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375- 2390.
8. Basso K, Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(3):172-184.
9. Freedman, A. (2018). Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *American Journal Of Hematology*, 93(2), 296-305.
10. Goldin, L., Björkholm, M., Kristinsson, S., Turesson, I., & Landgren, O. (2009). Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *British Journal Of Haematology*, 146(1), 91-94.

11. Zhang, Y., Sanjose, S., Bracci, P., Morton, L., Wang, R., & Brennan, P. et al. (2008). Personal Use of Hair Dye and the Risk of Certain Subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma. *American Journal Of Epidemiology*, 167(11), 1321-1331.
12. Seidler, A., Möhner, M., Berger, J., Mester, B., Deeg, E., & Elsner, G. et al. (2007). Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. *Journal Of Occupational Medicine And Toxicology*, 2(1), 2.
13. Freedman AS. Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog*. 2005;314–320.
14. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented? *Blood*. 2017;130(3):258-266.
15. The histopathology of Malignant Lymphoma. K. Lennert, N. Mohria, H. Stein, E. Kaiserling. *British Journal of Haematology*, 1975, 31 (Suppl), 193.
16. Swerdlow, S., Campo, E., Harris, N., Jaffe, E., Pileri, S., Stein, H., & Thiele, J. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2017
17. Jaffe ES, Harris NL (eds.). *Hematopathology*. St. Louis Missouri: Elsevier; 2011
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al; United Kingdom National Cancer Research Institute. 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.
19. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-3058.
20. 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.

21. Armitage, J. (2005). Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 55(6), 368-376.
22. Barrington, S., Mikhaeel, N., Kostakoglu, L., Meignan, M., Hutchings, M., & Müller, S. et al. (2014). Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal Of Clinical Oncology*, 32(27), 3048-3058.
23. Meignan M. VI. FDG-PET as a biomarker in lymphoma: from qualitative to quantitative analysis. *Hematol Oncol*. 2015;33(Suppl 1):38-41.
24. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. (1993). *New England Journal Of Medicine*, 329(14), 987-994.
25. Solal-Celigny, P. (2004). Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*, 104(5), 1258-1265. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434
26. Guadagnolo, B., Li, S., Neuberg, D., Ng, A., Hua, L., & Silver, B. et al. (2006). Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *International Journal Of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 64(3), 928-934.
27. Ardeschna, K., Qian, W., Smith, P., Braganca, N., Lowry, L., & Patrick, P. et al. (2014). Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(4), 424-435.
28. Federico, M., Luminari, S., Dondi, A., Tucci, A., Vitolo, U., & Rigacci, L. et al. (2013). 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. *Journal Of Clinical Oncology*, 31(12), 1506-1513.
29. Horning ST. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1993;20:75-80.
30. Cheson, B., Fisher, R., Barrington, S., Cavalli, F., Schwartz, L., Zucca, E., & Lister, T. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and

- Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal Of Clinical Oncology*, 32(27), 3059-3067
31. Meignan, M., Sasanelli, M., Casasnovas, R., Luminari, S., Fioroni, F., & Coriani, C. et al. (2014). Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, 41(6), 1113-1122.
 32. Meignan, M., Cottreau, A., Versari, A., Chartier, L., Dupuis, J., & Boussetta, S. et al. (2016). Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *Journal Of Clinical Oncology*, 34(30), 3618-3626.
 33. Goldstein, J., Nastoupil, L., Han, X., Jemal, A., Ward, E., & Flowers, C. (2018). Disparities in survival by insurance status in follicular lymphoma. *Blood*, blood-2018-03-839035. doi: 10.1182/blood-2018-03-839035
 34. Delfau-Larue, M., van der Gucht, A., Dupuis, J., Jais, J., Nel, I., & Beldi-Ferchiou, A. et al. (2018). Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Advances*, 2(7), 807-816.
 35. Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M., Gascoyne, R., Specht, L., & Horning, S. et al. (2007). Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal Of Clinical Oncology*, 25(5), 579-586.
 36. Simon, R. (1988). The Non-Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Project. *Annals Of Internal Medicine*, 109(12), 939. doi: 10.7326/0003-4819-109-12-939
 37. Junlén, H. R., Peterson, S., Kimby, E., Lockmer, S., Lindén, O., Nilsson-Ehle, H., Wahlin, B. E. (2014). Follicular lymphoma in Sweden: Nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: A Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia*, 29(3), 668-676.
 38. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee (2016) Newly diagnosed and relapsed follicular

- lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27S5:v83–v90
39. Nastoupil LJ, Sinha R, Byrtek M, Ziemiecki R, Zhou X, Taylor M, Friedberg JW, Link BK, Cerhan JR, Dawson K, Flowers CR (2016) Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era. *Br J Haematol* 172:724–734.
 40. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, Di Raimondo F, Carella AM, Pulsoni A, Merli F, Arcaini L, Angrilli F, Stelitano C, Gaidano G, Dell'olio M, Marcheselli L, Franco V, Galimberti S, Sacchi S, Brugiattelli M (2013) 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* 31:1506–1513.
 41. Federico, M., Bellei, M., Marcheselli, L., Luminari, S., Lopez-Guillermo, A., & Vitolo, U. et al. (2009). Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *Journal Of Clinical Oncology*, 27(27), 4555-4562.
 42. Palmer, J., Chai, X., Martin, P., Weisdorf, D., Inamoto, Y., & Pidala, J. et al. (2015). Failure-free survival in a prospective cohort of patients with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*, 100(5), 690-695.
 43. Pastore, A., Jurinovic, V., Kridel, R., Hoster, E., Staiger, A., & Szczepanowski, M. et al. (2015). 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. *The Lancet Oncology*, 16(9), 1111-1122.
 44. Friedberg, J., Byrtek, M., Link, B., Flowers, C., Taylor, M., & Hainsworth, J. et al. (2012). Effectiveness of First-Line Management Strategies for Stage I Follicular Lymphoma: Analysis of the National LymphoCare Study. *Journal Of Clinical Oncology*, 30(27), 3368-3375.

45. Michallet, A., Lebras, L., Bauwens, D., Bouafia-Sauvy, F., Berger, F., & Tychyj-Pinel, C. et al. (2013). Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy?. *Journal Of Hematology & Oncology*, 6(1), 45.
46. Rummel, M., Al-Batran, S., Kim, S., Welslau, M., Hecker, R., & Kofahl-Krause, D. et al. (2005). Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal Of Clinical Oncology*, 23(15), 3383-3389.
47. Rummel, M., Niederle, N., Maschmeyer, G., Banat, A., von Gruenhagen, U., & Losem, C. et al. (2012). Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. *Journal Of Clinical Oncology*, 30(18_suppl), 3-3.
48. Friedberg, J., Vose, J., Kelly, J., Young, F., Bernstein, S., & Peterson, D. et al. (2011). The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 117(10), 2807-2812.
49. Fowler, N., Kahl, B., Lee, P., Matous, J., Cashen, A., & Jacobs, S. et al. (2011). Bortezomib, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: The Phase II VERTICAL Study. *Journal Of Clinical Oncology*, 29(25), 3389-3395. doi: 10.1200/jco.2010.32.1844