



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR
TRATADOS CON ESQUEMA DE PRIMERA LÍNEA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

GERARDO SANTIAGO JIMENEZ

DR. GILBERTO BARRANCO LAMPÓN

DRA. IRMA OLARTE CARRILLO

DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO

MÉXICO, D.F. 15 DE FEBRERO, 2023.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA FOLICULAR
TRATADOS CON ESQUEMA DE PRIMERA LÍNEA.**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

GERARDO SANTIAGO JIMENEZ

DR. GILBERTO BARRANCO LAMPÓN

DRA. IRMA OLARTE CARRILLO

DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO

MÉXICO, D.F. 15 DE FEBRERO, 2023.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes

Oficio No.: DECS/JPO-1278-2022
Ident. Protocolo: (879-084/22)

Ciudad de México a 25 de julio del 2022

Dr. Gerardo Santiago Jiménez

Servicio de Hematología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:

Súperviviencia de los pacientes con linfoma folicular tratados con esquema de primera línea.
como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-1278-2022

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía **correo electrónico**, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.jgm.salud.gob.mx

Dr. Balmís 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06730

T +52 (55) 5004 3821
Com +52 (55) 2789 2000



II. Agradecimientos

Primeramente, a la División de estudios de Posgrado, UNAM. Por el orgullo de pertenecer a la máxima casa de estudios, que como plasmó Manrique de Lara en el himno a la universidad, en nosotros reside el anhelo de alcanzar la verdad y el saber, nuestras alas presienten el vuelo de la ciencia, el amor y el deber, por mi raza el espíritu hablará.

Agradezco también a la Dra. Irma Olarte Carrillo, al Dr. Gilberto Israel Barranco Lampón y al Dr. Carlos Martínez Murillo, como mis tutores y guías, que me han acompañado a lo largo de este proceso.

III. Agradecimientos a título personal

A María de Lourdes, Edmundo Aldair, gracias por su amor incondicional, por ser mi aliento y protección en cada paso del camino, por creer en mí y por empujarme a perseguir mi felicidad y sueños. Éste logro es tan mío como suyo.

A mis maestros, Dr. Carlos Martínez Murillo, Dr. Juan Francisco Zazueta, Dr. Humberto Castellanos Sinco, Dr. Odín de la Mora, Dr. Christian Ramos, Dr. Efreem Montaña, Dr. Juan Collazo, Dra. Daniela Pérez, Dr. Emmanuel Martínez y resto de médicos adscritos. Los admiro infinitamente, por ser excelentes médicos, pero más, por ser excelentes personas. Les agradezco por sus enseñanzas, su paciencia y su dedicación, pero, sobre todo, por regalarme el amor a la hematología.

A mis pacientes, a los que se están y a los que se han ido, por ser el motivo de darlo todo cada día.

IV. Dedicatoria

Hasta el cielo, para ti.

V. Índice

V. Índice	8
VI. Lista de Figuras y Cuadros	9
VII. Abreviaturas	10
1. Resumen estructurado	11
2. Abstract	12
3. Antecedentes	13
4. Planteamiento del Problema	16
5. Justificación.....	16
6. Hipótesis.....	17
7. Objetivos	17
8. Metodología	18
8.1 Tipo y Diseño del Estudio	18
8.2 Población	18
8.3 Tamaño de la Muestra	19
8.4 Criterios de Selección	20
8.5 Definición de las Variables.....	
9. Procedimiento	23
10. Análisis Estadístico	24
11. Aspectos Éticos y de Bioseguridad	25
12. Resultados	25
13. Discusión	32
14. Conclusiones	34
15. Referencias	35
16. Anexos	39

VI. Lista de Figuras y Cuadros

Tabla 1. Características al inicio de tratamiento

Tabla 2. Porcentaje de pacientes en tratamiento y criterios de tratamiento.

Gráfico a. Supervivencia global en toda la población.

Gráfico b. Supervivencia acorde a FLIPI.

Gráfico c. Supervivencia acorde a FLIPI-2.

Tabla 3.- Refratariedad y defunción.

Tabla 4. Características de los pacientes y factores pronósticos del análisis univariado.

Tabla 5. Características de los pacientes y factores pronósticos del análisis multivariado

Gráfico d.- Diferencias obtenidas en SG, supervivencia acorde a FLIPI, FLIPI-2, PRIMI-PI.

Tabla 6. Porcentaje de detección pacientes de alto riesgo acorde a escala pronóstica.

VII. Abreviaturas

LF – Linfoma folicular

ECOG – Grupo de Oncología Cooperativa del Este

FLIPI - Índice pronostico en Linfoma folicular

FLIPI2 – Índice Pronostico en Linfoma folicular modificado

FLIPI M7 - Índice pronostico en Linfoma folicular acorde a riesgo citogenético

POD24 - Factor pronostico en Linfoma Folicular (recaída a los 24 meses)

PRIMA PI – Índice pronostico en Linfoma folicular (mantenimiento)

R-CHOP – inmunquimioterapia con base de Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona

R – Rituximab

1. Resumen Estructurado

Antecedentes: El linfoma folicular (LF) es el linfoma no Hodgkin indolente más común, en México existen pocas publicaciones sobre la epidemiología de los linfomas en adultos. No existe información sobre el pronóstico y supervivencia de los pacientes con LF en México.

Objetivo: Conocer la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular y su impacto pronóstico en un hospital de tercer nivel en México.

Métodos: se seleccionaron 49 pacientes, 26 hombres y 23 mujeres, con diagnóstico de linfoma folicular, estudiados y tratados en el Hospital General de México con esquema de primera línea, desde enero de 2014 hasta diciembre de 2019.

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 57 años, todos recibieron esquema de inmunoterapia con R-CHOP, obteniendo una supervivencia global a 96 meses: 82.5%, la supervivencia a 59 meses acorde a FLIPI alto fue del 59.3%, supervivencia a 96 meses acorde a FLIPI-2 alto fue del 45.7%.

Tomando en cuenta que una cantidad considerable de pacientes presentaban síntomas al diagnóstico y estadio clínico avanzado.

Conclusión: El fracaso del tratamiento es la ausencia de métodos capaces de representar fácilmente la heterogeneidad biológica y clínica de esta enfermedad. Las escalas pronósticas son útiles y tienen una relación significativa en el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: indolente, supervivencia, estadio clínico, escala pronóstica.

2. Abstract

Background: Follicular lymphoma (FL) is the most common indolent non-Hodgkin lymphoma, in Mexico there are few publications on the epidemiology of lymphomas in adults. There is no information on the prognosis and survival of patients with FL in Mexico.

Objective: To know the survival of patients diagnosed with follicular lymphoma and its prognostic impact in a third level hospital in Mexico.

Methods: 49 patients were selected, 26 men and 23 women, with a diagnosis of follicular lymphoma, studied and treated at the General Hospital of Mexico with a first-line scheme, from January 2014 to December 2019.

Results: 49 patients were included, of whom the median age was 57 years, all of whom received a immunochemotherapy scheme with R-CHOP. The overall survival at 96 months: 82.5%, survival at 59 months according to high FLIPI was 59.3%, 96-month survival according to high FLIPI-2 was 45.7%

Taking into account that a considerable number of patients had symptoms at diagnosis and advanced clinical stage.

Conclusion: Treatment failure is the absence of methods capable of easily representing the biological and clinical heterogeneity of this disease. The prognostic scales are useful and have a significant relationship in the prognosis of patients.

Keywords: indolent, survival, clinical stage, prognostic scale.

3. Antecedentes

El linfoma folicular (LF) es el subtipo de linfoma no Hodgkin indolente más frecuente, es uno de los mejores paradigmas de una neoplasia maligna de células B fuertemente dependiente de un microambiente tumoral permisivo (TME). [1]

El linfoma folicular, representa acerca del 20% de todos los linfomas en adultos en Europa, 30% en Estados Unidos, 10% en Asia y países en desarrollo. La mediana de edad al diagnóstico es de 63 años y la proporción hombre/mujer es de alrededor de 1-2.4 La incidencia es de 2,7 por 100.000 personas. [2]

El linfoma folicular parece ser menos común en América Central y del Sur, donde representa aproximadamente 20% de los linfomas no Hodgkin. No hay predominio de género. La incidencia aumenta con la edad; se manifiesta con mayor frecuencia en personas de mediana edad y en los ancianos, con mediana de edad al diagnóstico de 65 años; es raro que afecte a niños y adolescentes. [3]

En México, no existe un consenso sobre la incidencia de linfoma no hodgkin y linfoma folicular actualizados; en el 2015 se reportó en un estudio retrospectivo, institucional mexicano, donde se documentaron 235 casos de linfoma no Hodgkin de los cuales, el linfoma folicular representó el tercer lugar (19 casos) siendo el 9% de los casos; lo que resulta diferente a lo reportado en la bibliografía internacional, donde el linfoma folicular ocupa el segundo lugar en frecuencia; mientras el linfoma tipo MALT ocupa el segundo lugar en México. [4]

La información sobre la epidemiología en nuestro país se obtiene mediante estudios multicéntricos. En los últimos 20 años se han producido muchas mejoras en la supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin. El acceso a tratamiento en éste tipo de patologías podría cambiar los factores pronósticos en pacientes mexicanos [5]

En el 2018, se realizó un estudio multicéntricos de hospitales mexicanos, documentando la prevalencia de linfomas y se comparó con la información reportada en otras áreas del mundo. Por ejemplo, todos los grados de linfoma folicular comprendían el 20,1 % de linfomas de células B, comparables con los valores informados para América Central y del Sur, siendo inferiores al 33,8 % de América del Norte y superiores al 15,9 % de Europa occidental. [6]

La mayoría de los pacientes con LF presentan una enfermedad asintomática y, a menudo, el diagnóstico se sospecha incidentalmente durante un examen clínico o radiológico realizado por síntomas no relacionados con el LF. Cuando es sintomático, la presentación clínica está dominada por adenopatías o, con menor frecuencia, por complicaciones relacionadas con la enfermedad, como dolor abdominal (adenopatías mesentéricas) o signos respiratorios (tos, dificultad para respirar, derrame pleural) en caso de adenopatías torácicas. Los síntomas generales "B" (fiebre recurrente $>38^{\circ}\text{C}$, sudoración abundante, pérdida de peso $>10\%$) asociados con el linfoma solo ocurren en alrededor del 20% de los pacientes y deben hacer sospechar una transformación histológica.

Desde un punto de vista histológico, el LF se caracteriza por un patrón de crecimiento folicular (también llamado nodular), que describe la estructura de los folículos linfoides normales.

Existe variabilidad en el espectro clínico, que abarca desde pacientes con enfermedad en etapa limitada hasta aquellos que siguen un curso clínico más agresivo que demuestra resultados inferiores. [2,6,7]

El índice de proliferación Ki-67 generalmente se correlaciona con los grados histológicos. El LF de grado bajo generalmente tiene una tasa de proliferación baja, generalmente menos del 30 %, mientras que LF de grado 3A o grado 3B tiene una tasa de proliferación alta, generalmente más del 40 %. La tasa de proliferación de las células del centro germinal se puede usar para distinguir LF de la hiperplasia folicular que tiene una tasa de proliferación extremadamente alta.

Se utiliza un sistema de clasificación basado en el recuento del número absoluto de centroblastos en diez folículos neoplásicos por campo de alta potencia para caracterizar LF en grados 1 y 2 (grado 1: 0-5 centroblastos por campo de alta potencia, grado 2: 6-15) que representan la mayoría de los casos (80%). El LF de grado 3 tiene >15 centroblastos por campo de gran aumento y se subdivide en LF 3A (los centrocitos aún están presentes) y FL 3B (compuesto exclusivamente de centroblastos). FL grado 3B ahora se maneja como un linfoma agresivo similar al linfoma difuso de células B grandes. Teniendo en cuenta el impacto terapéutico de distinguir entre LF 3A/3B, puede ser útil una revisión experta de la clasificación histológica. [2,8]

En la actualidad, no existe una definición uniforme y acordada de riesgo en LF. Sin embargo, la supervivencia de LF que abarca más de 2 décadas y múltiples terapias novedosas disponibles con altas tasas de respuesta y largos períodos de remisión proporcionan un punto de referencia razonable de los resultados esperados del paciente en el momento del diagnóstico. El concepto de LF de alto riesgo ha surgido a partir de datos que demuestran una mayor probabilidad de muerte prematura en pacientes refractarios a la terapia basada en alquilantes o anticuerpos monoclonales anti-CD20 en el entorno de primera línea, así como en pacientes con recurrencia temprana de la enfermedad después de la terapia de primera línea y transformación histológica temprana.[9]

Los pacientes frecuentemente requieren múltiples tratamientos durante el curso de su enfermedad; sin embargo, la supervivencia basada en las líneas de tratamiento sigue estando poco descrita en la era posterior al rituximab. Además, se desarrolló la puntuación del Índice de pronóstico internacional del linfoma folicular (FLIPI) para predecir la supervivencia en el momento del diagnóstico, pero aún se desconoce si el aumento de la puntuación FLIPI después de un período de observación inicial se asocia con resultados menos favorables.

Como rituximab ha mejorado drásticamente la supervivencia de los pacientes en la era moderna, se espera y observa que los índices de pronóstico tienen menos sensibilidad y especificidad para los resultados. El FLIPI2 incluyó 5 covariables en función de su frecuencia relativa e incluyó microglobulina β_2 elevada, diámetro de los ganglios linfáticos de más de 6 cm, compromiso de la médula ósea, hemoglobina baja y edad mayor de 60 años. Este modelo se diseñó para predecir la supervivencia libre de progresión (PFS) y, si se aplica a este paciente, arrojaría una puntuación de riesgo alto de 3 y proporcionaría una estimación de SLP a los 3 años de aproximadamente el 39 % en la era de rituximab.

4. Planteamiento del Problema

Si bien el Linfoma Folicular sigue siendo una enfermedad incurable, la supervivencia global continúa mejorando debido a las mejoras en las herramientas de diagnóstico, terapias dirigidas o combinaciones farmacológicas aprobadas. Por tanto es importante realizar un análisis de supervivencia de los pacientes con Linfoma Folicular en el servicio de Hematología del Hospital General de México.

5. Justificación

Hoy día, los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular, tienen un régimen de tratamiento de primera línea, con la finalidad de alcanzar la supervivencia a largo plazo.

Estudios previos han mostrado que los pacientes con linfoma folicular con baja carga tumoral se puede mantener en observación sin afectar la supervivencia. Aun así, los pacientes en observación inicial siguen una evolución clínica heterogénea, requiriendo quimioterapia o inmunoterapia. El índice de pronóstico internacional de LF (FLIPI), un modelo de riesgo de cinco factores basado en la edad, el estadio, los niveles de lactato deshidrogenasa y hemoglobina, y el

número de áreas ganglionares, ha sido validado como modelo de diagnóstico tanto en la era previa como en la posterior a la inmunoterapia con rituximab u otros agentes.

Por tanto, es fundamental conocer el tiempo de supervivencia de los pacientes con LF, acorde a su estado funcional o grupo de riesgo y así comparar con lo reportado en publicaciones internacionales.

El análisis de la supervivencia de los pacientes con linfoma folicular establecerá los años de supervivencia con el esquema de tratamiento establecido tomando en cuenta los factores biológicos del paciente y se comparará con los estándares establecidos a nivel mundial donde la supervivencia aproximada reportada es de 5 a 10 años antes de la recaída o defunción.

6. Hipótesis

La supervivencia de los pacientes con linfoma folicular del Hospital General de México es similar a lo reportado a nivel mundial.

7. Objetivos

a. Objetivo general

Conocer la supervivencia de los pacientes del Hospital General de México con diagnóstico de linfoma folicular y su impacto pronóstico.

b. Objetivos específicos

Definir la tasa de enfermedad refractaria y la supervivencia a largo plazo de los pacientes según la respuesta a su tratamiento primario.

Determinar la utilidad de los índices pronósticos, para identificar a los pacientes que probablemente tengan peores resultados.

8. Metodología

8.1 Tipo y diseño de estudio

Se empleó como unidad de estudio, los expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Hospital General de México que cumplieron con diagnóstico de linfoma folicular y que recibieron tratamiento de primera línea.

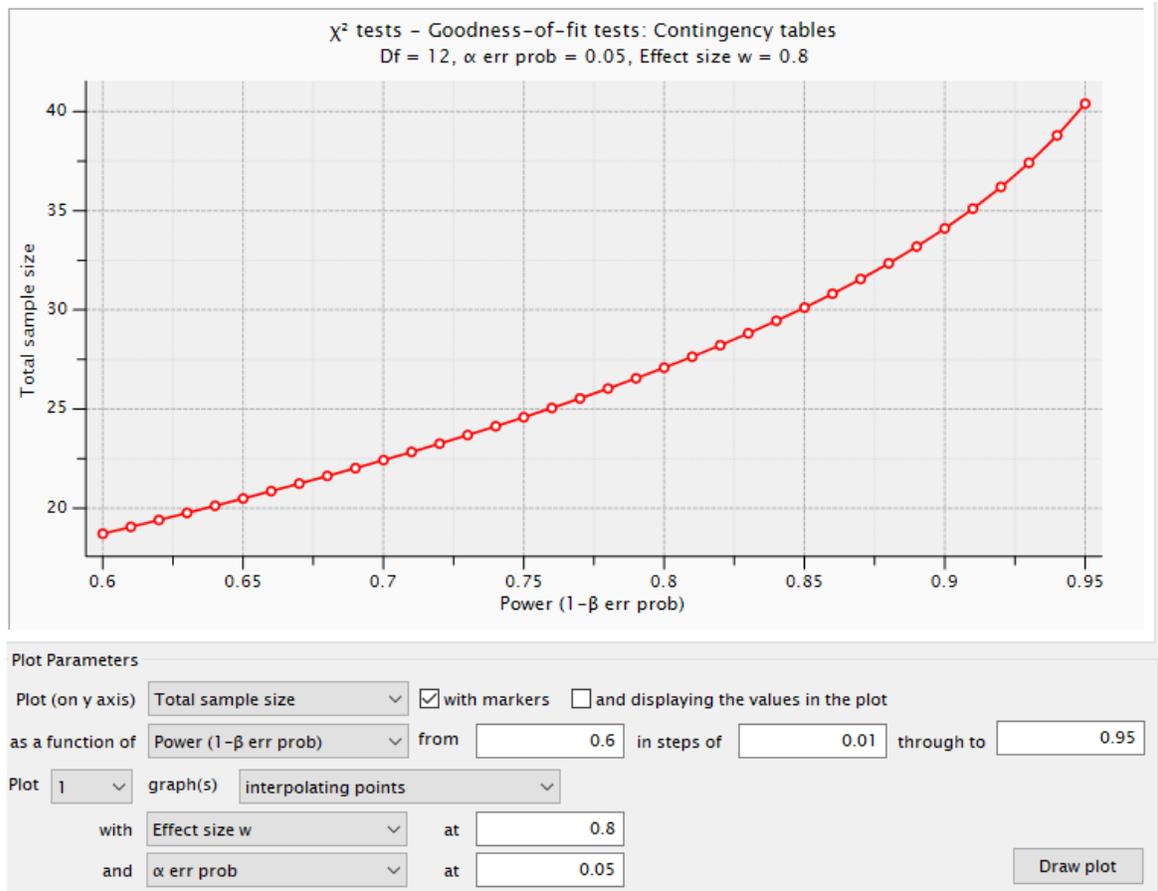
Tipo de estudio	
Retrospectivo	Se analizaron expedientes clínicos, acorde al inicio de terapéutica establecida con tratamiento de primera línea.
Transversal	El estudio analizó datos de variables recopiladas en un periodo de tiempo.
Observacional	No se realizó ninguna maniobra ya que se obtuvieron los datos de registros clínicos
Analítico	Se analizaron los datos clínicos, biológicos, supervivencia en meses, remisión o recaída y se estableció la proporción de pacientes con linfoma folicular que integren algún tipo de respuesta ante el esquema de tratamiento: Inmunoquimioterapia con R-CHOP (rituximab 375 mg/m ² intravenosa en el día 1, ciclofosfamida 750 mg/m ² intravenosa en el día 1, Doxorubicina 50 mg/m ² intravenosa en el día 1, vincristina 1.4 mg/m ² intravenosa en el día 1 y prednisona 100 mg via oral cada 24 horas del día 1 al 5).

8.2 Población

El análisis retrospectivo incluyó expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular mayores de 18 años, tratados con esquema de primera línea de tratamiento.

8.3 Tamaño de la muestra

Se empleó el programa G*Power versión 3.1 para el cálculo de muestra. Se determinó con un nivel de confianza del 95% y un error muestral del 5%, obteniendo 41 como número mínimo necesario de expedientes clínicos de pacientes para la realización de éste estudio. Éste cálculo se ejemplifica en la imagen a continuación.



8.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular, acorde a los hallazgos morfológicos, y corroborados mediante histopatología, atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México.
- Diagnóstico de la enfermedad, sin importar el tiempo de evolución de esta.
- Haber recibido terapéutica establecida (primera línea de tratamiento)
- Edad mayor de 18 años al momento del diagnóstico.
- Ambos géneros.

EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes considerados unfit por su estado funcional o presencia de comorbilidades, no candidatos a esquema de quimioterapia.
- Ausencia de registros clínicos completos que no permitan analizar los desenlaces deseados.

ELIMINACIÓN:

- No aplican por ser un estudio retrospectivo.

8.5 Definición de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Codificación
Edad	Número de años de vida al diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa discontinua	Años	18 a 80
Género	Género del paciente en estudio	Cualitativa nominal	H-Hombre M-Mujer	H/M
	Escala de medición recomendada para		0-Totalmente asintomático, capaz de realizar un trabajo y	0 a 5

<p>ECOG</p>	<p>determinar el estado funcional de pacientes oncológicos, realizada por el grupo del mismo nombre.</p>	<p>Cuantitativa discontinua</p>	<p>actividades de la vida diaria. 1-Síntomas que le impiden realizar trabajos pesados. 2- El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, permanece en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche. 3- Permanece encamado más de la mitad del día. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria. 4- El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria. 5-Fallecido</p>	
<p>Estadio (Ann Arbor)</p>	<p>Estadificación de la enfermedad</p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>I- Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos II.- Compromiso de más de una región linfática en un solo lado del diafragma III.- Compromiso de las regiones de los ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma. IV.- Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin agrandamiento de los</p>	<p>I a IV</p>

			ganglios linfáticos asociados. Éstos incluyen hígado, hueso, médula ósea, pulmón y/o pleura y riñón.	
Síntomas B	Presencia de sintomatología asociada a actividad tumoral (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso)	Cualitativa nominal	0.-Sí 1.-No	0/1
LDH al diagnóstico	Valor de lactato deshidrogenasa al diagnóstico	Cuantitativa discontinua	U/L (unidades por litro).	0 al infinito
Ki-67	Proteína nuclear que expresa proliferación celular y participa como factor pronóstico y predictivo	Cuantitativa discontinua	Porcentaje %	Mayor o igual al 20%
FLIPI	Índice pronóstico internacional en linfoma folicular previo a rituximab	Cuantitativa continua	Marcadores: edad>60 años, involucro a médula ósea, b2 microglobulina> del normal, hemoglobina<12 gr/dl y masa tumoral>6 cm.	1 al 5
FLIPI-2	Índice pronóstico internacional en linfoma folicular con uso de rituximab	Cuantitativa continua	Marcadores: edad>60 años, Ann arbor III/IV, LDH>normal, hemoglobina<12.0 gr/dl y >4 sitios ganglionares involucrados	
Hemoglobina al diagnóstico	Cantidad de hemoglobina al diagnóstico	Cuantitativa discontinua	g/dl	0 al infinito
Áreas ganglionares involucradas al diagnóstico	Cantidad de áreas ganglionares involucradas al diagnóstico	Cuantitativa continua	>4 sitios ganglionares	0 al infinito

Compromiso a médula ósea	Infiltración a médula ósea por linfoma folicular	Cualitativa nominal	0.-Si 1.-No	0/1
B2 microglobulina	Polipéptido tumoral empleado como marcador pronóstico en linfoma no hodgkin.	Cuantitativa discontinua	mg/dl	0.8-3.0 mg/dl
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Reactante de fase aguda empleada como factor de actividad tumoral	Cuantitativa continua	mm/hr	0-29 mm/hr
Proteína reactiva C	Reactante de fase aguda -marcador inflamatorio	Cuantitativa continua	mg/L	<10 mg/L

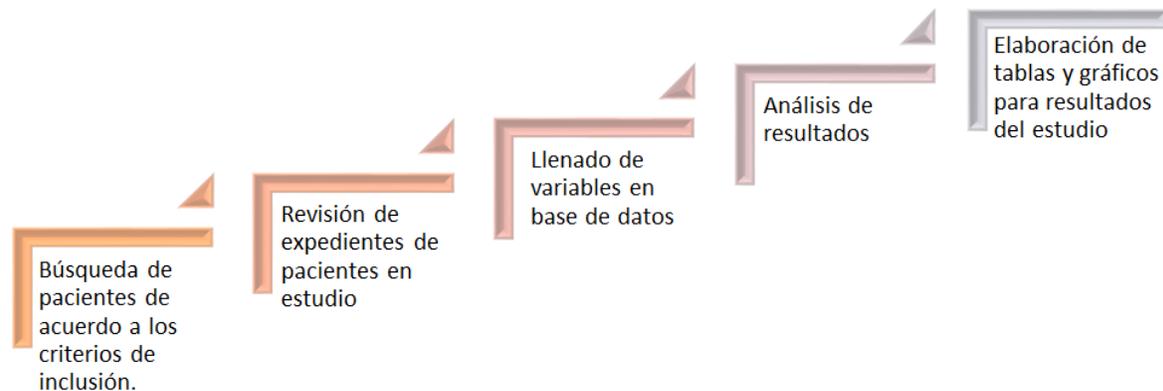
Tabla de operacionalización de las variables dependientes

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Valores
Remisión	Disminución de actividad de la enfermedad por clínica, imagenología.	Cualitativa nominal	0-Remisión 1-Refractariedad	0/1
R-CHOP	Rituximab 375 mg/m ² intravenosa en el día 1. Ciclofosfamida 750 mg/m ² intravenosa en el día 1, doxorubicina 50 mg/m ² intravenosa en el día 1, vincristina 1.4 mg/m ² intravenosa en el día 1, prednisona 100 mg via oral del día 1 al 5	Cuantitativa continua	0.-Si 1.-No	0/1

9. Procedimiento

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de linfoma folicular que cumplan con los criterios de inclusión. Una vez identificada la población de estudio se procedió a la revisión de los expedientes

seleccionados, los cuales se encuentran almacenados en el archivo del servicio de Hematología. Las variables consideradas se registraron en la hoja de recolección de datos (Anexo 2) y posteriormente se descargó en una base de datos (Excel, Microsoft Office) para realizar el análisis estadístico.



10. Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico SPSS para el procesamiento de los datos.

Inicialmente se describieron las características demográficas de la población a estudiar, dentro de lo que se incluyó: edad, género, tipo histológico de linfoma folicular, ECOG, LDH, B2 microglobulina, FLIPI, FLIPI2, involucro a médula ósea y hemoglobina al diagnóstico.

También se revisó el porcentaje de pacientes alcanzaron una respuesta posterior a la terapéutica establecida, así como el tiempo de observación al diagnóstico, antes de presentar actividad de la enfermedad, desenlace (seguimiento o fallecimiento).

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas nominales u ordinales, mientras que para las variables cuantitativas se

utilizará la media, la mediana, la desviación estándar y el rango.

La supervivencia global, supervivencia libre de progresión se evaluaron mediante el método de Kaplan-Meier. La SLP se comparó con otras variables clínicas mediante la prueba de rango logarítmico. La SG se calculó desde el momento del diagnóstico o desde el momento del inicio del tratamiento, hasta el último seguimiento o la muerte. Los tiempos de SLP para líneas secuenciales de terapia se calcularon desde el comienzo del tratamiento hasta el evento calificador (progresión o muerte).

11. Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, capítulo I, artículo 17, ya que se trata de un estudio que se basó en la revisión de expedientes, se engloba dentro de la categoría sin riesgo para el paciente.

Los autores damos testimonio que, al manejar información retrospectiva encontrada en expedientes clínicos, se cumplieron con los aspectos éticos de privacidad, confidencialidad y además que la información aquí recabada se utilizó para fines académicos y de investigación.

Los autores no contamos con ningún tipo de interés económico, farmacéutico, político, o social de dicha investigación.

12. Resultados

Desde el 2014 al 2019, 49 pacientes fueron elegibles para el análisis y todos los pacientes eran mexicanos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 57 años (rango de 26-84 años), 26 pacientes eran hombres (53%), ECOG al diagnóstico: ECOG 1= 34 (69.4%).

18 pacientes (36.7%) con afectación extraganglionar, 17 pacientes (34.7%) con enfermedad voluminosa, 27 pacientes (55.1%) con síntomas al momento del diagnóstico, 20 pacientes (40.8%) con estadio clínico IV, 12 pacientes (24.5%) con afectación de medula ósea, grado histológico predominante de LF (I y II): 37

pacientes (75.5%); 20 pacientes (40.8%) con FLIPI intermedio, 19 pacientes (38.8%) con FLIPI-2 intermedio, 17 pacientes (35%) con toxicidad hematológica grado 3-4 asociada al tratamiento. Las características clínicas completas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características al inicio de tratamiento de primera línea (N=49).

		N (%)
Sexo	Hombre	26 (53)
	Mujer	23 (47)
ECOG	0-1	34 (69.4)
	2-4	15 (30.6)
Afectación extraganglionar	Si	18 (36.7)
	No	31 (63.3)
Enfermedad voluminosa	Si	17 (34.7)
	No	32 (65.3)
Síntomas al diagnóstico	Si	27 (55.1)
	No	22 (44.9)
Estadio clínico	I-II	14 (28.5)
	III-IV	35 (71.5)
Afectación a medula ósea	Si	12 (24.5)
	No	37 (75.5)
Grado histológico LF	I-II	37 (75.5)
	IIIa	11 (22.5)
	IIIb	1 (2)
FLIPI	Bajo	16 (32.7)
	Intermedio	20 (40.8)
	Alto	13 (26.5)
FLIPI-2	Bajo	16 (32.7)
	Intermedio	19 (38.8)
	Alto	14 (28.6)
Complicaciones del tratamiento Toxicidad hematológica grado 3-4	Si	17 (35)
	No	32 (65)

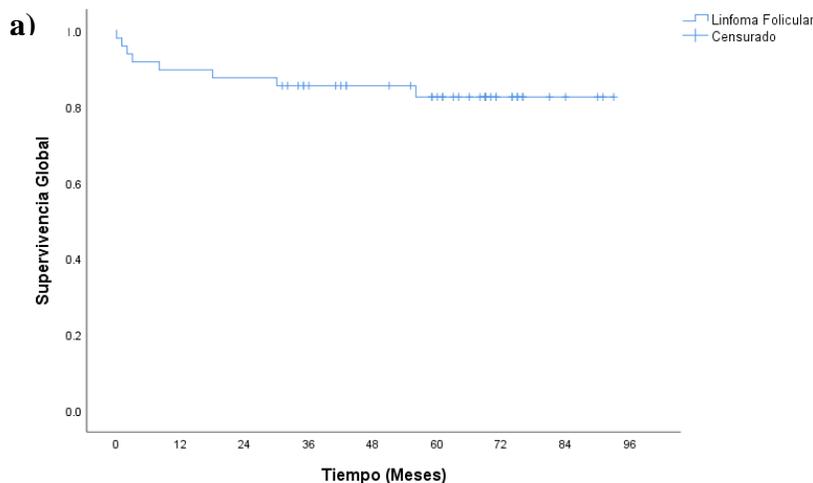
Tabla 2. Porcentaje de pacientes en tratamiento y criterios de tratamiento

Número de pacientes en observación inicial	7 (14.2%)
Número de pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea	49 (100%)
Criterio para el inicio de tratamiento	Masa mayor de 7 cms, más de 3 masas mayores de 3 cms, esplenomegalia, compromiso de órgano vital, síntomas B, otros.

Criterio para inicio de tratamiento

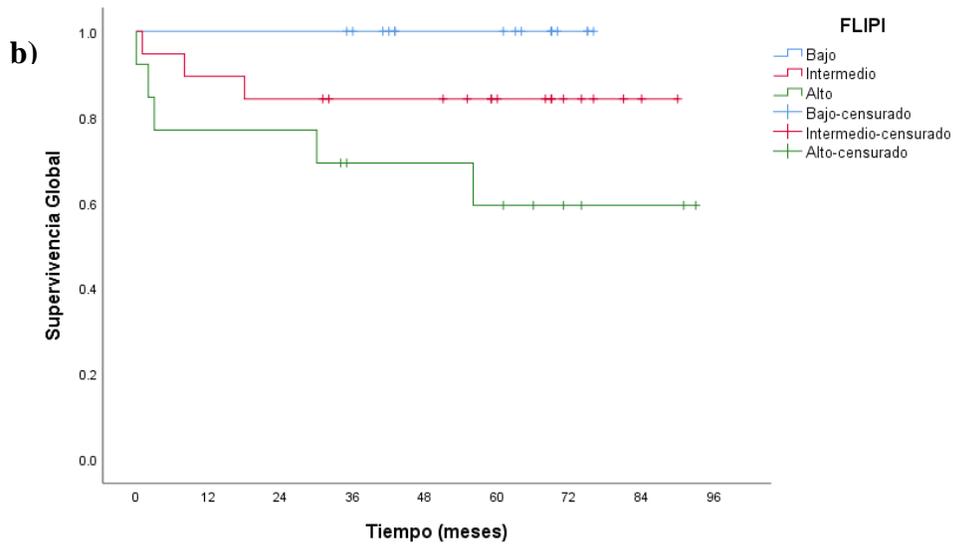
- Esplenomegalia (6%)
- Compromiso de órgano vital (12.2%)
- Síntomas B (12.2%)
- Masa mayor de 7 cm (28.5%)
- Más de 3 masas mayores de 3 cms (30.6%)
- Otros: (efusiones): 10.2

Gráfico (a). Supervivencia Global. Supervivencia en toda la población.



- Seguimiento Promedio: 54 meses (rango 0-93 meses)
- Probabilidad de Supervivencia a 96 meses: 82.5% (IC 95% 76.8%-88.2%)
- Media de supervivencia: 79.6 meses (IC95% 71-88 meses)
- Mediana: No alcanzada

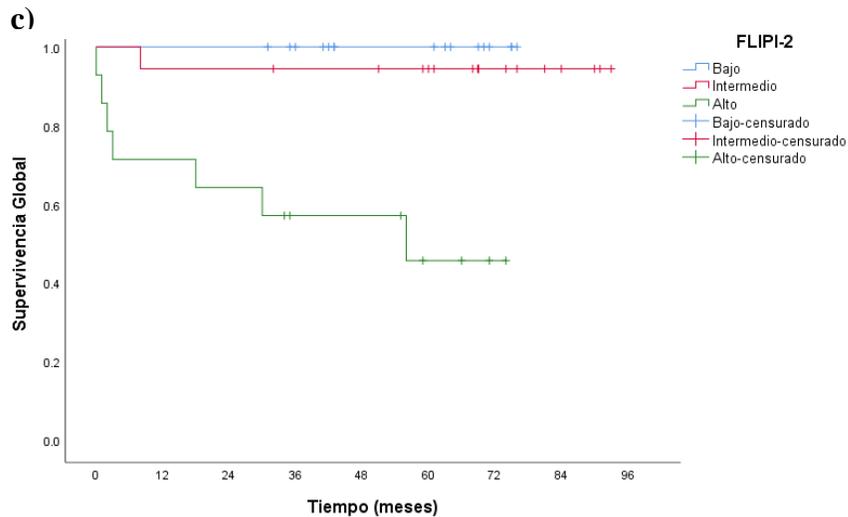
Gráfico (b) Supervivencia de acuerdo con FLIPI



Probabilidad de Supervivencia a 96 meses:

- Bajo: 100%
- Intermedio: 84.2% (IC 95% 76.8%-88.2%)
- Alto: 59.3% (IC 95% 45%-73.6%)
- $p = 0.023$

Gráfico (c) Supervivencia de acuerdo con FLIPI-2



Probabilidad de Supervivencia a 96 meses:

- Bajo: 100%
- Intermedio: 94.4% (IC 95% 89%-99.8%)
- Alto: 45.7% (IC 95% 31%-60.4%) $p < 0.001$

Tabla 3. Refractariedad y defunción

Refractariedad	Defunción	FLIPI relacionado a refractariedad	Muertes relacionadas a refractariedad	Total
6 (12.2%)	8 (16.3%)	Alto (50%) Intermedio (50%)	16%	6 (100%)

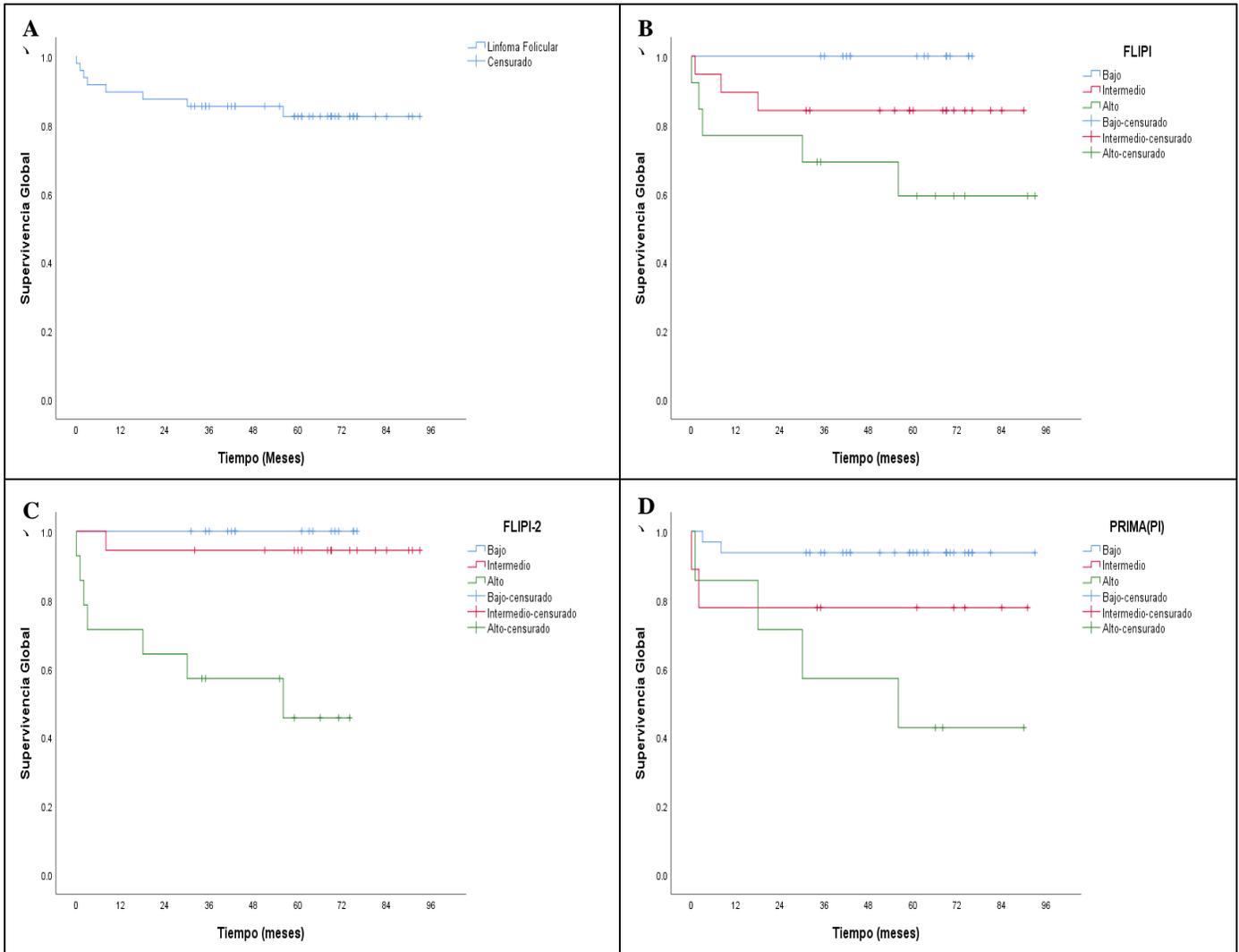
Tabla 4. Características de los pacientes y factores pronósticos del análisis univariado

Parámetro	n	Porcentaje	Supervivencia-8 años (ES)	Log rank, p
Edad				0.291
<60 años	26	54%	88.5% (0.06)	
≥ 60 años	22	46%	73.6% (0.1)	
Hemoglobina				0.004
≥12 g/dL	27	56%	96.4% (0.3)	
<12 g/dL	13	44%	63% (0.1)	
Estadio clínico				0.057
I-II	14	29%	100%	
III-IV	34	71%	75.4% (0.07)	
Áreas nodales afectadas				0.001
≤4	41	85%	89.3% (0.05)	
>4	7	15%	42.9% (0.1)	
DHL				0.298
Normal	5	10%	100%	
Elevada	43	90%	80.2% (0.06)	
Tumoración voluminosa				0.329
No	31	65%	86.5% (.06)	
Si	17	35%	76.5% (0.1)	
Infiltración a Médula Ósea				0.258
No	37	77%	85.3% (0.06)	
Si	11	33%	72.7% (0.13)	
β2 Microglobulina				0.0001
≤ 3 mg/L	40	83%	92.5% (0.04)	
>3 mg/L	8	17%	37.5% (0.17)	

Tabla 5. Características de los pacientes y factores pronósticos del análisis multivariado

Parámetro	RR	p	IC 95%
Hemoglobina <12 g/dL	4.4	0.2	0.39-50
Áreas nodales afectadas >4	2.3	0.2	0.48-11
β2 Microglobulina >3 mg/L	3	0.2	0.52-17

Gráfico (d) Diferencias obtenidas en SG, supervivencia acorde a FLIPI,



Riesgo	FLIPI	FLIPI-2	PRIMA(PI)
Bajo	33%	33%	66%
Intermedio	39%	37%	18%
Alto	28%	30%	16%

Tabla 6. Porcentaje de detección pacientes de alto riesgo acorde a escala pronóstica.

Riesgo	FLIPI	FLIPI-2	PRIMA(PI)
Bajo	33%	33%	66%
Intermedio	39%	37%	18%
Alto	28%	30%	16%

13. Discusión

El objetivo principal de este estudio fué establecer un análisis de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular acorde al tratamiento de primera línea. Tomando en cuenta la trayectoria indolente del linfoma folicular, existe población que presenta enfermedad agresiva. En nuestra población se encontró que el 53% son hombres y 47% mujeres, con una media de edad de 57.5 años. Por su naturaleza indolente el ECOG predominante al diagnóstico fue 1 (69.4%) 2 (22.4%), 3 (6.1%) y ECOG 4= (2%). Además se determinó afectación extraganglionar en 18 pacientes (36.7%), enfermedad voluminosa 17 pacientes (34.7%) y 27 pacientes (55.1%) con presencia de síntomas asociados a la enfermedad al momento del diagnóstico.

Acorde a lo establecido en la literatura, la infiltración a médula ósea le confiere peor pronóstico y dentro de nuestros hallazgos, tenemos que 12 pacientes (24.5%) presentaban involucro a médula ósea. Así mismo se estableció que de acuerdo al curso de la enfermedad, el estado clínico (EC) predominante fue el IV. EC I: (6.1%) II: (22.4%) III: (30.6%) IV: (40.8%)

Se sabe, que a mayor grado histológico, escala de puntuación FLIPI y FLIPI2, la supervivencia es inferior, por tanto; nuestros hallazgos fueron: grado histológico I y II: (75.5%) IIIa: (22.5%) y IIIb:(2%)

FLIPI: Bajo: 16 (32.7%) Intermedio: 20 (40.8%) Alto: 13 (26.5%). FLIPI2: Bajo:16 (32.7%), Intermedio: 19 (38.8%) y Alto: 14 (28.6%).

Según los antecedentes conocidos en el tratamiento de ésta enfermedad, que los pacientes que reciben observación inicial tienen la misma supervivencia global que los tratados inmediatamente después del diagnóstico, sin embargo el 100% de nuestros pacientes recibieron inmuno-quimioterapia de primera línea siendo el criterio más frecuente para el inicio de tratamiento: más de 3 masas mayores de 3 cms (30.6%), seguido de tumor de más de 7 cms (28.5%).

Es interesante también el análisis de las complicaciones hematológicas esperadas, ya que éstas se presentaron en el 35% de los pacientes. La complicaciones más frecuentes fueron: 1) leucopenia y 2) anemia.

Tomando en cuenta la disminuida toxicidad de la inmuno quimioterapia, ninguna muerte fue asociada como complicación de la quimioterapia. Todos los pacientes (100%) recibieron la inmuno-quimioterapia establecida, tomando en cuenta el criterio para el inicio de tratamiento.

Sin embargo, en la literatura reportada, existen nuevos agentes terapéuticos que prolongan la supervivencia de los pacientes con linfoma folicular y que no se encontraban disponibles en ésta institución, sería interesante comparar y realizar un análisis con agentes nuevos.

Según los resultados anteriormente enumerados podemos ver que de 49 pacientes incluidos en el estudio, la mediana de supervivencia global es de 79.6 meses, con una probabilidad de supervivencia a 96 meses de 82.5%,lo que destaca buenos resultados de la mayoría de los pacientes mexicanos con linfoma folicular de ésta unidad hospitalaria y demuestra una supervivencia global similar a los reportado en la literatura internacional *New developments in follicular lymphoma: Treatment Guidance and clinical resources*

La tasa de enfermedad refractaria fue del 12.2%, dentro de los cuales el 16% de las defunciones estaban relacionadas con la refractariedad. Los pacientes refractarios se mantuvieron con una escala de puntuación FLIPI de intermedio y alto.

-El aumento de la escala de puntuación FLIPI y FLIPI2, se relaciona con peor pronóstico, por tanto; disminución de la supervivencia.

14. Conclusiones

El linfoma folicular es el linfoma indolente más común. Y que, hasta la fecha el mayor fracaso es la ausencia de métodos capaces de representar fácilmente la heterogeneidad biológica y clínica de ésta enfermedad.

El enfoque de inducción terapéutica estándar se compone de quimioterapia (CHOP) y un fármaco de inmunoterapia anti CD20 (Rituximab), los cuales tenemos disponibles en nuestra institución, con la finalidad de tener un plan terapéutico ideal en el enfoque clínico individual del paciente.

El uso de escalas pronósticas son útiles, podemos seguir utilizando escalas como FLIPI y FLIPI2, PRIMA-PI que demuestran una relación significativa en el pronóstico de los pacientes.

Para nuestra población, FLIPI2, detecta mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo, además que de las variables Hb, áreas ganglionares y B2 microglobulina representan un impacto significativo, por lo que sería de gran apoyo en investigaciones a futuro.

15. Referencias

- 1.- Lamaison C, Tarte K. B cell/stromal cell crosstalk in health, disease, and treatment: Follicular lymphoma as a paradigm. *Immunol Rev.* 2021;302(1):273–85.
- 2.- Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica.* 2022;107(1):7–18.
- 3.- Pérez-Zuñiga JM, Aguilar-Andrade C, Alvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Baez-Islas PE, Bates-Martin RA, et al. Linfomas no Hodgkin de estirpe B. *Rev Hematol Mex.* 2018;19(4):189–214.
- 4.- Cruz-Contreras D, Reyes-Pérez EN, Limón-Flores A, et al. Frecuencia y variedades de linfomas en un hospital de concentracion publico mexicano de tercer nivel. *Rev Hematol Méx.* 2015;16 (1):9-16.
- 5.-Hernandez-Ruiz E, Alvarado-Ibarra M, Juan Lien-Chang LE, Banda-Garcia L, Aquino-Salgado JL, Barragan-Ibanez G, et al. Epidemiology and clinical characteristics of non-Hodgkin lymphoma in Mexico. *World J Oncol.* 2021;12(1):28–33.
- 6.- Carballo-Zarate A, Garcia-Horton A, Palma-Berre L, Ramos-Salazar P, Sanchez-Verin-Lucio R, Valenzuela-Tamariz J, et al. Distribution of lymphomas in Mexico: a multicenter descriptive study. *J Hematop.* 2018;11(4):99–105.
- 7.-Kumar E, Pickard L, Okosun J. Pathogenesis of follicular lymphoma: genetics to the microenvironment to clinical translation. *Br J Haematol.* 2021;194(5):810–21.
- 8.-Sakhdari A, Miranda RN. Pathologic features, grading, and variants of follicular lymphoma. En: *Follicular Lymphoma.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 23–45.

- 9.-Casulo C. Follicular lymphoma: is there an optimal way to define risk? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):313–9.
- 10.- Jacobsen, Eric. “Follicular Lymphoma: 2023 Update on Diagnosis and Management.” *American Journal of Hematology*, vol. 97, no. 12, 17 Sept. 2022, 10.1002/ajh.26737.
- 11.- Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 144- 152.
- 12.- Gupta, Gopila, et al. “Current Trends in Diagnosis and Management of Follicular Lymphoma.” *American Journal of Blood Research*, vol. 12, no. 4, 2022, pp. 105–124.
13. Gao F, Zhang T, Liu X, Qu Z, Liu X, Li L, Qiu L, Qian Z, Zhou S, Gong W, Meng B, Ren X, Wang X and Zhang H (2022) Clinical features and outcomes of patients with follicular lymphoma: A real-world study of 926 patients in China. *Front. Oncol*. 12:863021
- 14.- Akiar, Radhika, et al. “Divergent Paths: Management of Early Relapsed Follicular Lymphoma.” *Hematology*, vol. 2022, no. 1, 9 Dec. 2022, pp. 666–675.
15. Lee, Yong-Pyo, et al. “Survival Outcomes of Patients with Follicular Lymphoma after Relapse or Progression: A Single-Center Real-World Data Analysis.” *Journal of Oncology*, vol. 2022, no. 22, 26 Sept. 2022.
16. Qualls, David, and Gilles Salles. “Prospects in the Management of Patients with Follicular Lymphoma beyond First-Line Therapy.” *Haematologica*, vol. 107, no. 1, 1 Jan. 2022, pp. 19–34.
17. Zoellner, Anna, et al. “Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-Up.” *Deutsches Aerzteblatt Online*, vol. 1, no. 10, 7 May 2022.

18. Khanlari, Mahsa, and Jennifer R. Chapman. "Follicular Lymphoma: Updates for Pathologists." *Journal of Pathology and Translational Medicine*, vol. 56, no. 1, 1 Jan. 2022, pp. 1–15.
19. Casulo, Carla. "Follicular Lymphoma: Is There an Optimal Way to Define Risk?" *Hematology*, vol. 2021, no. 1, 10 Dec. 2021, pp. 313–319, 10.1182/hematology.2021000264
20. Pongas, Georgios, and Bruce Cheson. "Recent Advances in the Management of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma." *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*, vol. 11, no. 2, 30 July 2021, pp. 55–66.
21. Leslie, Lori A. "Novel Therapies for Follicular Lymphoma and Other Indolent Non-Hodgkin Lymphomas." *Current Treatment Options in Oncology*, vol. 22, no. 12, 25 Oct. 2021, 10.1007/s11864-021-00909-1.
22. Rodgers, Thomas D., et al. "Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies." *Oncology and Therapy*, vol. 9, no. 2, 28 July 2021, pp. 329–346.
23. Wang, Yucai, et al. "Efficacy of Front-Line Immunochemotherapy for Follicular Lymphoma: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Blood Cancer Journal*, vol. 12, no. 1, Jan. 2022
24. Sohani, Aliyah R., et al. "Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma Receiving Anti-CD20-Based Biological Therapy." *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 45, no. 3, 30 Oct. 2020, pp. 384–393
25. Kameoka, Yoshihiro. "[Standard Treatment and Future Perspectives for Follicular Lymphoma]." [Rinsho Ketsueki] the Japanese Journal of Clinical Hematology, vol. 63, no. 9, 2022, pp. 1135–1144.

26. Wan, Xin, et al. "Improving the Prognostic Ability of PET/CT SUVmax to Identify Follicular Lymphoma with Early Treatment Failure." *American Journal of Cancer Research*, vol. 12, no. 8, 2022, pp. 3857–3869

27. Huntington, Scott F., et al. "Treatment Patterns of Follicular Lymphoma in the United States: A Claims Analysis." *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, vol. 9, no. 2, 24 Oct. 2022

28. Gordon, Max J., et al. "Follicular Lymphoma: The Long and Winding Road Leading to Your Cure?" *Blood Reviews*, vol. 2, no. 11, July 2022.

29. Sohani, Aliyah R., et al. "Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma Receiving Anti-CD20-Based Biological Therapy." *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 45, no. 3, 30 Oct. 2020, pp. 384–393.

30. Gao, Fenghua, et al. "Risk Factors for POD24 in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of Hematology*, vol. 101, no. 11, 1 Nov. 2022, pp. 2383–2392.

16. Anexos

Adverse prognostic factors according to FLIPI, FLIPI-2

FLIPI ¹⁹	FLIPI-2 ²¹	PRIMA-PI ²⁰
Age > 60 years	Age > 60 years	
Ann Arbor stage III/IV	Marrow involvement	Marrow involvement
LDH > normal	β -microglobulin > normal	β -microglobulin > 3 mg/L
Hemoglobin < 120 g/L	Hemoglobin < 120 g/L	
Nodal sites involved > 4	Tumor mass > 6 cm	

FLIPI: Follicular Lymphoma International: Prognostic Index; PRIMA-PI: PRIMA Prognostic Index; LDH: lactate dehydrogenase.

Factores pronósticos adversos según FLIPI, FLIPI-2 y PRIMA-PI. Tomado de: Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022;107(1):7–18.

Survival of patients with follicular lymphoma according to FLIPI, FLIPI-2

Risk group	N. of risk factors	Patient distribution (%)	Survival	
FLIPI ¹⁹			5-year OS (%)	10-year OS (%)
Low	0-1	36	91	71
Intermediate	2	37	78	51
High	3-5	27	52	35.5
FLIPI-2 ²¹			3-year PFS (%)	5-year PFS (%)
Low	0	20	91	79.5
Intermediate	1-2	53	69	51
High	3-5	27	51	19

Supervivencia de pacientes con linfoma folicular según FLIPI, FLIPI-2 y PRIMA-PI. Tomado de: Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022;107(1):7–18.

Revised staging system for primary lymphoma (adapted from Cheson *et al.*⁷⁶).

Stage	Nodal involvement	Extranodal involvement (E)
Limited		
I	One or several nodes of one group	Single extranodal
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II with contiguous and limited extranodal involvement
I or II bulky*	I or II as above with bulky disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm or nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional non-contiguous or extended extranodal involvement	Not applicable

Sistema de estadificación revisado para el linfoma primario. Tomado de: Cartron G, Trotman J. Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma. *Haematologica*. 2022;107(1):7–18.

Hoja de recolección de datos

Nombre	ECU	Edad	Género	ECOG	Síntomas B	LDH al diagnóstico	Estadio

Áreas						
ganglionares afectadas al diagnóstico	Compromiso a médula ósea	Involucro a médula ósea	Ki-67	FLIPI	FLIPI-2	B2 microglobulina