

Características clínico-patológicas de pacientes con linfoma folicular

Clinicopathological characteristics of patients with follicular lymphoma

Elías Antonio Gracia Medina^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9389-9291>

Brenda Benítez Caballero¹ <https://orcid.org/0000-0002-3519-6512>

Daniel Ricardo Martínez Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Caridad López Galiano² <https://orcid.org/0000-0001-8553-6141>

Tamara González Madruga¹ <https://orcid.org/0000-0002-4058-1191>

Julio Jiménez Galaimena⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0448-0788>

Dagmar Alfonso Estévez⁵ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Danoy Sánchez Pérez⁵ <https://orcid.org/0000-0001-6257-039X>

Danay Corrales Otero³ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Encamación Vásquez Olazabal¹ <https://orcid.org/0000-0003-4163-6999>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Servicio de Oncología Médica. La Habana, Cuba.

²Hospital “Leopoldito Martínez”, Servicio de Oncología Médica. Mayabeque, Cuba.

³Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Departamento de Imaginología. La Habana, Cuba.

⁴Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

⁵Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Departamento de Radioterapia. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: eliasg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los linfomas foliculares representan un tercio de todos los linfomas no Hodgkin y presentan medianas de supervivencia global superiores a los 10 años.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular tratados en el Instituto de Oncología y Radiobiología, en el período del 2008 al 2017.

Métodos: Se realizó estudio retrospectivo y observacional en 87 pacientes con diagnóstico de linfomas foliculares. Se estudiaron variables relacionadas con las características demográficas de los individuos, rasgos de la enfermedad al diagnóstico, así como el tipo de terapéutica recibida. Se estimó la supervivencia global por el método de Kaplan-Meier.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue 58 años. El 21,8 % de los pacientes presentaron síntomas B al debut. La clasificación clínica por estadios de Ann-Arbor, mostró que el 33 % y 24,1 % se encontraron en etapas clínicas III y IV respectivamente. Dos tercios de los pacientes se clasificaron según el índice de pronóstico internacional para linfoma folicular como intermedio y alto, 34,5 % cada uno. La modalidad de tratamiento más usada fue la quimioterapia como tratamiento único en el 77 % de los pacientes. El 31,4 % de los pacientes recibieron regímenes asociados a Rituximab, de ellos el 25,4 % basado en antraciclinas. La supervivencia global fue 87,0 % a 3 años, 79,5 % a 5 años y 60,2 % a 10 años.

Conclusiones: Las características de los pacientes fueron similares a las publicadas en estudios internacionales.

Palabras clave: linfoma folicular; supervivencia; FLIPI.

ABSTRACT

Introduction: Follicular lymphoma represents one third of all non-Hodgkin lymphomas. Its mean overall survival rate is above 10 years.

Objective: Characterize patients diagnosed with follicular lymphoma attending the Institute of Oncology and Radiobiology from 2008 to 2017.

Methods: An observational retrospective study was conducted of 87 patients diagnosed with follicular lymphoma. The variables considered were demographic

characteristics of patients, disease features at diagnosis and treatment indicated. Overall survival was estimated with the Kaplan-Meier method.

Results: Mean age at diagnosis was 58 years. 21.8% of the patients presented B symptoms at debut. According to Ann Arbor staging, 33% and 24.1% were at clinical stage III and IV, respectively. In two thirds of the lymphomas, international prognostic index classification was intermediate or high, 34.5% each. Chemotherapy alone was the most common therapy mode with 77%. 31.4% of the patients received rituximab-related regimens, of which 25.4% were anthracycline-based. Overall survival was 87.0% at three years, 79.5% at five years and 60.2% at ten years.

Conclusions: The characteristics of patients were similar to those published in international studies.

Key words: follicular lymphoma; survival; FLIPI.

Recibido: 01/08/2021

Aceptado: 30/08/2021

Introducción

En el año 2018 estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) colocaron a los linfomas en el séptimo lugar de incidencia por cáncer a nivel mundial, con 589 880 casos nuevos, así como en el undécimo en mortalidad con 274 891 defunciones⁽¹⁾ y el linfoma folicular (LF) representa aproximadamente un tercio de los casos nuevos.⁽²⁾ Hay una tendencia al alza en la incidencia de Linfomas no Hodgkin (LNH) en los países occidentales, que se puede atribuir principalmente al aumento de la incidencia del LF.⁽³⁾

En Cuba, en el año 2016, los linfomas ocuparon el séptimo lugar de la incidencia por cáncer para ambos sexos. Se diagnosticaron 1124 casos nuevos, de ellos 907 fueron LNH y 217 Linfomas de Hodgkin.⁽⁴⁾

El LF es una neoplasia de células B que morfológicamente se asemeja a la estructura linfoide folicular. Las células del LF mantienen el mismo estado de

diferenciación que las del centro germinal. Se define como una neoplasia compuesta por células B del centro germinal (CG) (típicamente ambas centrocitocitos y centroblastos) con al menos un patrón de crecimiento folicular focal.⁽⁵⁾ Los LF se han clasificado según su morfología, esta se basa en el número de centroblastos mezclados dentro de los folículos neoplásicos y reconoce tres grados citológicos.⁽⁶⁾ La patogenia de la enfermedad es un complejo proceso de varios pasos que comienza con la alteración genética, la translocación (14;18) (q32;q21) que resulta en una yuxtaposición del gen que codifica la región variable de la inmunoglobulina situada en el brazo largo del cromosoma 14, con el oncogén célula B leucemia-linfoma 2 (bcl-2) en el cromosoma 18.⁽⁷⁾ Esto conduce a una sobreexpresión de la proteína bcl-2, con actividad anti-apoptótica, que ofrece a la célula una mayor supervivencia. El LF tiene como características inmunofenotípicas las siguientes: CD20+, CD10+, BCL2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CCND1- y BCL6+.^(8,9)

Esta enfermedad puede afectar ganglios linfáticos, el bazo, médula ósea, sangre periférica y otros sitios extraganglionares como el tracto gastrointestinal, el hígado y el testículo. La transformación ocurre en 25-30% de los pacientes, más frecuentemente a Linfoma Difuso de Células Grandes B.⁽¹⁰⁾ Algunos los pacientes tienen una evolución indolente durante varias décadas, mientras que otros muestran un curso clínico bastante agresivo, generalmente acompañado de una transformación histológica y mal pronóstico.⁽¹¹⁾

El tratamiento del LF está diferenciado en los estadios iniciales (I/II) y los avanzados (III/IV).⁽¹²⁾ En las etapas iniciales el tratamiento con radioterapia de sitio afecto es la modalidad preferida, la dosis de 24Gy en 12 fracciones es la preferida.⁽¹³⁾ Con este tratamiento se alcanzan tasas de supervivencia global a 10 años entre 60-80% con una mediana de supervivencia de 19 años.⁽¹⁴⁾ Los pacientes en etapas avanzadas pueden ser tratados con múltiples combinaciones: inmunoterapia, inmunoterapia más quimioterapia, observación.⁽¹⁵⁾

El Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) es el centro del país donde más casos nuevos de linfomas se diagnostican y tratan anualmente. A partir del año 2007 se introdujo en la práctica ordinaria la inmunofenotipización por inmunohistoquímica de todos los casos diagnosticados, lo que incrementó la

exactitud en el diagnóstico. Durante los últimos años, la introducción de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, ha permitido aumentar la especificidad del tratamiento, ha reducido la toxicidad y ha presentado además sinergismo con la quimioterapia convencional debido a su distinto mecanismo de acción.

El objetivo de la investigación fue caracterizar a los pacientes con diagnóstico de linfoma folicular tratados en el Instituto de Oncología y Radiobiología, en el período del 2008 al 2017.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de corte transversal donde se identificaron los pacientes a partir de las bases de datos del registro hospitalario del INOR, del Registro Nacional de Cáncer y del departamento de anatomía patológica. En el universo se seleccionaron los pacientes con edad igual o mayor de 19 años y diagnóstico histológico confirmado de LF que recibieron tratamiento de primera línea en la institución entre enero de 2008 y diciembre de 2017. En el período analizado se atendieron 101 pacientes con diagnóstico de LF. Se excluyeron del estudio 14 pacientes, 12 fueron inscritos para tratamiento de la recaída y 2 se trasladaron a su provincia de residencia a realizar el tratamiento y seguimiento. De esta manera la muestra quedó constituida por 87 pacientes.

Se analizaron variables relacionadas las características de los individuos: edad, sexo, antecedentes patológicos personales, exposición a factores de riesgo; relacionadas al diagnóstico de la enfermedad: síntomas al debut, estado general, sitios ganglionares y extraganglionares afectados, valores séricos de la enzima láctico deshidrogenasa (LDH) y de la hemoglobina, etapa clínica al diagnóstico según clasificación de Ann Arbor y el índice pronóstico internacional para LF (FLIPI); también datos sobre el tipo de tratamiento recibido.

Para las variables cualitativas se utilizó medidas de resúmenes (porcentajes, cifras absolutas). Para el procesamiento y análisis de los datos se empleó el software profesional SPSS 21.5. La función de supervivencia se estimó por el método de

Kaplan Meyer. Se determinó además la mediana de la supervivencia y los IC 95 % correspondientes, así como también la tasa de supervivencia a 3, 5 y 10 años. Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de los pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar su identidad.

Resultados

La mediana de edad de los pacientes al diagnóstico fue 58 años (rango 21-87) con el 55,5 % de los pacientes mayores de 60 años. No existió diferencia en cuanto a la distribución por sexo. El síntoma predominante al diagnóstico fue la presencia de adenopatías en el 77,0 % de los pacientes. Un 21,8 % de los enfermos presentaron síntomas B (fiebre, pérdida de peso y sudoraciones nocturnas solos o combinados) al debut. Entre los factores de riesgo un 5,7 había estado expuesto a quimioterapia y un 3,4 a radioterapia, así como también a infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (1,1 %), virus de la hepatitis C (1,1 %) y el virus del Epstein Barr (1,1 %). Un 31 % presentaba como comorbilidad la hipertensión arterial, un 6,9 % cardiopatía isquémica y un 5,7 % diabetes mellitus. Como dato relevante, 9 pacientes (10,3 %), tenían antecedentes personales de una neoplasia maligna; 4 de ellos tumores sólidos (carcinoma de mama, adenocarcinoma de pulmón, tumor de células germinales y tumor de Waring) y 5 tumores hematológicos (linfoma T angioinmunoblástico, linfoma de Hodgkin y 3 linfomas no Hodgkin). El 72,4 % de los enfermos tuvo una Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este igual a 0 al diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1- Características generales de pacientes con linfoma folicular

Característica	Pacientes n=87	
	No	%
Edad. Mediana (rango)	58 (21-87)	
< 60 años	48	55,2
≥ 60 años	39	44,8
<i>Sexo</i>		
Masculino	45	51,7
Femenino	42	48,3
<i>Síntomas al diagnóstico</i>		
Adenomegalias	67	77,0

Pérdida de peso	12	13,8
Astenia	9	10,3
Sudoración	7	8,0
Fiebre	5	5,7
Tumor	5	5,7
Dolor	4	4,6
Otro	15	17,2
Síntomas B	19	21,8
<i>Antecedentes de Riesgo</i>		
Uso previo de quimioterapia	5	5,7
Uso previo de radioterapia	3	3,4
Infección por HIV	1	1,1
Infección por EBV	1	1,1
Infección por HCV	1	1,1
Inmunodeficiencia congénita	1	1,1
<i>Comorbilidades</i>		
Hipertensión Arterial	27	31,0
Diabetes Mellitus	5	5,7
Cardiopatía Isquémica	6	6,9
Asma Bronquial	2	2,3
Úlcera Péptica	2	2,3
Neoplasia Anterior*	9	10,3
<i>Estado General (ECOG)</i>		
ECOG - 0	63	72,4
ECOG - 1	16	18,4
ECOG - 2	4	4,6
Desconocido	4	4,6

ECOG: Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

*Carcinoma de mama 1, Adenocarcinoma de pulmón 1, Tumor de células germinales testículo 1, Linfoma células T angioinmunoblastico 1, Tumor de Warting 1, Linfoma de Hodgkin 1 y Linfomas No Hodgkin 3 (todos con más de 10 años de control).

En la tabla 2 se presentan las características clínicas de la enfermedad al diagnóstico. Las regiones ganglionares más afectadas fueron la cervical 52,9 %, inguinal 41,4 %, axilar 40,2 %, ganglios intrabdominales 32,2 % y retroperitoneales 29,9 %. Alrededor de un tercio de los casos (32,2 %) tenían comprometidas más de cuatro regiones ganglionares. En cuanto a la afectación extraganglionar los sitios con mayor frecuencia involucrados fueron médula ósea 11,5 %, bazo 9,2 %, glándula salival 6,9 % e hígado y pulmón ambos con 5,7 %. En 8 pacientes (9,2 %) la enfermedad fue considerada como primaria extraganglionar. El 51,7 % de los enfermos presentaron valores elevados de la LDH y un 23 % tenía cifras de hemoglobina por debajo de 12 g/dl. Predominaron casos con etapas avanzadas según la clasificación clínica por estadios de Ann-Arbor, 33,3 % y 24 % en etapas

III y IV respectivamente. Al clasificar la enfermedad según el índice pronóstico internacional para linfoma folicular (FLIPI) los grupos intermedio y alto fueron los que predominaron con un 34,5 % cada uno.

Tabla 2- Características clínicas de la enfermedad al diagnóstico

Característica	Pacientes n=87	
	No	%
<i>Frecuencia de regiones ganglionares afectadas</i>		
Cervicales	46	52,9
Supraclaviculares	20	23,0
Axilar	35	40,2
Mediastinales y otras intratorácicas	17	19,5
Retroperitoneal	26	29,9
Otras intrabdominales	28	32,2
Iliacas	12	13,8
Inguinales	36	41,4
<i>Número de regiones ganglionares Afectadas</i>		
1-4 regiones	59	67,8
> 4 regiones	28	32,2
<i>Afectación extraganglionar</i>		
Médula ósea	10	11,5
Bazo	8	9,2
Glándula salival	6	6,9
Hígado	5	5,7
Pulmón	5	5,7
Órbita	4	4,6
Piel y Tejido Celular Subcutáneo	3	3,4
Anillo Waldeyer	3	3,4
Otras	4	4,6
Enfermedad extraganglionar	8	9,2
LDH > valor normal	45	51,7
Hemoglobina < 12 g/dl	20	23,0
<i>Estadio Ann Arbor</i>		
Etapa I	19	21,8
Etapa II	16	18,4
Etapa III	29	33,3
Etapa IV	21	24,1
Desconocido	2	2,3
Enfermedad voluminosa	7	8,0
<i>FLIPI</i>		
Bajo	26	29,9
Intermedio	30	34,5
Alto	30	34,5
Desconocido	1	1,1

FLIPI: Índice de pronóstico internacional para Linfoma Folicular.

Para realizar la distribución de los pacientes según el subtipo histológico de LF se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Predominó el grupo con LF grado 2 con un 42,5 % (Tabla 3).

Tabla 3- Distribución de los LF según clasificación de la OMS

Diagnóstico Histológico	Frecuencia	Porcentaje
LNH Folicular Sin Clasificar	12	13,8
LNH Folicular GRADO 1	28	32,2
LNH Folicular GRADO 2	37	42,5
LNH Folicular GRADO 3	10	11,5
Total	87	100

LNH-Linfoma no Hodgkin.

En la tabla 4 se presenta las modalidades terapéuticas utilizadas en el tratamiento de los enfermos. La más utilizada fue la quimioterapia, y la recibieron el 77 % de los enfermos ya fuera como tratamiento único (47,1 %) como combinada con inmunoterapia (24,7 %) o radioterapia (5,9 %). Diez pacientes (11,5 %), todos en etapa I, recibieron la radioterapia sobre campo afectado como único tratamiento, y en 4 (4,6 %) se optó por la aproximación inicial de observar.

Tabla 4- Modalidad de tratamiento de primera línea recibido por los pacientes con diagnóstico de LF

Tratamiento de los pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia	67	77,0
Quimioterapia solamente	41	47,1
Quimioterapia + Inmunoterapia	21	24,7
Quimioterapia + Radioterapia	5	5,9

Radioterapia solamente*	10	11,5
Inmunoterapia solamente	3	3,4
Observa	4	4,6
Cirugía**	1	1,1
No tratado	2	2,3

*Todos los pacientes tratados con Radioterapia como única modalidad terapéutica se encontraban en etapa I de la enfermedad.

** Paciente con historia previa de cáncer de pulmón operado que durante el tratamiento adyuvante se detecta tumor de la parótida que solo se manejó con parotidectomía y que resultó ser un LF extraganglionar etapa I.

En la tabla 5 se muestran los regímenes de quimioterapia más utilizados. El 79,1 % de los enfermos recibió el régimen CHOP, un 25,4 % asociado a rituximab. Un 31,4 % de los tratados recibió regímenes de quimioterapia asociados a rituximab.

Tabla 5. Regímenes de quimioterapia más utilizados en el tratamiento de primera línea de los pacientes con LF. (n=67)

Régimen de quimioterapia	Frecuencia	Porcentaje
R-quimioterapia	21	31,4
R-CHOP	17	25,4
R-CVP	3	4,5
R-FC	1	1,5
CHOP	36	53,7
CVP	8	11,9
Clorambucilo+prednisona	2	3,0

R-Rituximab; R-CHOP-(rituximab-ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona); R-CVP (rituximab-ciclofosfamida/vincristina/prednisona); R-FC (rituximab-fludarabina/ciclofosfamida) CHOP-(ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona); CVP (ciclofosfamida/ vincristina/prednisona)

Después de una mediana de seguimiento de 5,4 años se produjeron un total de 21 defunciones. No se alcanzó la mediana de supervivencia en la serie y la supervivencia global fue de 87,0 % a 3 años, 79,5 % a 5 años y 60,2 % a 10 años. De las 21 defunciones, 5 se produjeron por causas diferentes del linfoma (enfermedad cerebrovascular, bronconeumonía, cardiomiopatía, estenosis valvular, y cáncer de parótida). Al realizar la estimación de la supervivencia causa

específica, no se alcanzó la mediana y la tasa fue 89,3 %, 82,9 % y 72,2 % a los 3, 5 y 10 años respectivamente (Fig.).

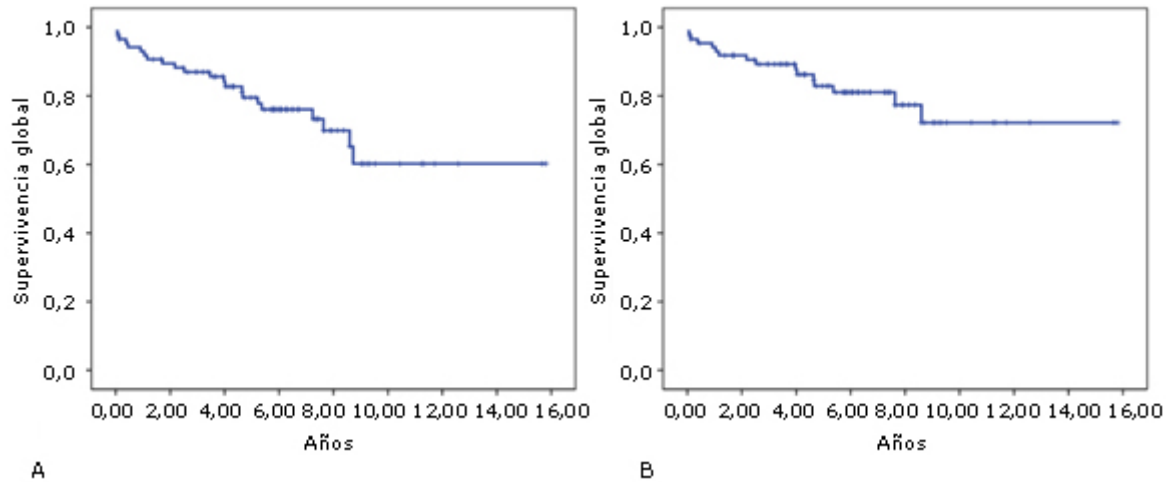


Fig.- Curvas de Supervivencia. A). Supervivencia Global de la serie. B). Supervivencia causa específica de la serie.

Discusión

El LF es la segunda forma más común de los LNH, representa el 35 % de los LNH en los Estados Unidos. En la serie estudiada de 87 pacientes con este tipo de enfermedad, se observó que no existió diferencias sustanciales entre el grupo de edades menores de 60 años y mayores de 60 años, la mediana de edad fue de 58 años similar a lo reportado por *Batlevi* y otros⁽¹⁶⁾ que reportan en un estudio que incluyó 1088 pacientes una mediana de edad fue de 57 años. Tampoco se observaron diferencias entre la incidencia respecto al sexo donde otros investigadores plantean que es más frecuente en el sexo masculino con respecto al femenino.⁽¹⁷⁾ Aunque la edad es un factor que se tiene en cuenta en muchas clasificaciones incluso para implementar tratamiento, se ha demostrado recientemente, que la edad avanzada no está asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad o eficacia inferior del tratamiento, en cambio, la supervivencia es más corta en pacientes mayores debido a las muertes no relacionadas con la enfermedad.⁽¹⁸⁾

No existen factores de riesgo establecidos para LF. En este estudio se recogió el antecedente de enfermedades infecciosas en 3 de los pacientes, la IARC ha clasificado a virus del herpes humano 8, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C (VHC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1, virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 y *Helicobacter pylori* como cancerígenos para los seres humanos con suficiente evidencia de que causan ciertos tipos de linfoma en humanos, pero solo el VHC ha mostrado una asociación con LF.^(19,20) La infección por VHC se asocia con LF (OR = 2,73; IC del 95 %, 2,20-3,38) en un metaanálisis de 542 casos de LF y 4041 controles,⁽²¹⁾ También se observa en un gran estudio de casos y controles de SEER (Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales por sus siglas en inglés) (Razón de oportunidades (OR por sus siglas en inglés) 5 1,88; IC del 95 %, 1,17-3,02).⁽²²⁾ El 10,3 % de los pacientes estudiados tenían como antecedente haber presentado una enfermedad maligna previa. Aunque el riesgo de LNH de células B aumenta después del uso de quimioterapia o radioterapia para tratamiento del cáncer, la mayoría de los casos son subtipos agresivos y no existen estimaciones de riesgo para LF.⁽²³⁾ La radioterapia como tratamiento de cáncer de órganos sólidos no se asocia con el riesgo de LF, con la excepción de la radioterapia para el cáncer de tiroides (Riesgo relativo [RR] 5 4,38; 95 % IC, 1,40-13,7).⁽²⁴⁾

El estadio de la enfermedad al diagnóstico es importante para decidir el tratamiento que será más efectivo y la posible supervivencia. En esta serie se observó que el estadio III estuvo presente en el 32,7 % y el IV en el 23,6 %. La mayoría de los autores^(11,25) coinciden que es una enfermedad que se diagnostica en etapas avanzada debido a la evolución indolente de la enfermedad en la mayoría de los casos.

La forma habitual de presentación es la aparición de adenopatías. La afectación simultánea de varias regiones ganglionares al momento del diagnóstico es frecuente, y solo un 25 % de los casos se presentan en estadio localizado, una cuarta parte de los enfermos pueden tener esplenomegalia. *Cho* y otros⁽²⁵⁾ encuentran que la médula ósea es el sitio de afectación extraganglionar más frecuente con 20,4 % seguido del bazo (15 %), los síntomas B fueron observados solos en un 8,8 %, datos estos que difieren del estudio.

Los índices pronósticos utilizados en linfomas agresivos, como el Índice Pronóstico Internacional, parecen tener escasa capacidad para identificar los pacientes con LF de alto riesgo,⁽²⁶⁾ lo que ha llevado al desarrollo de índices pronósticos para pacientes con LF como el FLIPI-1⁽²⁷⁾ que es el más aplicable en nuestro medio y que diferencian 3 grupos de riesgo claramente diferenciados respecto a la supervivencia global. A pesar de la validez de este índice pronóstico en las distintas series, su utilidad en la práctica clínica tiene limitaciones a la hora de tomar decisiones relacionadas con el tratamiento más adecuado para cada paciente en función de la categoría de riesgo. En este estudio existió paridad en los pacientes que presentaron un riesgo intermedio y alto. *Batlevi* y otros⁽¹⁶⁾ reportan que el 78 % de los pacientes presentaron un índice pronóstico de bajo riesgo. *Cho*⁽²⁵⁾ reporta resultados similares a esta investigación que encuentra paridad en los pacientes con riesgo intermedio (22,7 %) y alto (24,3 %).

En la serie predominaron los pacientes tratados con quimioterapia solamente, seguido de los que utilizaron inmunoterapia + quimioterapia. El esquema R-CHOP pudo ser utilizado en uno de cada 4 pacientes tratados.

Maucort-Boulch⁽²⁸⁾ utiliza el régimen R-CHOP en el 74 % de los pacientes, seguido por el esquemas R-CVP con un 22 %. El régimen de inmuno-quimioterapia R-CHOP es el estándar de tratamiento para el LF avanzado sintomático pues ha demostrado un aumento de las tasas de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y duración de la respuesta frente al esquema CHOP.⁽²⁹⁾ Por su parte *Albarmawi*⁽³⁰⁾ describe que los tres regímenes más empleados en su serie fueron R-CHOP (46 %) R-CVP (30 %) y bendamustina con rituximab (13 %).

Aunque la supervivencia global ha aumentado desde 2000 en la era del rituximab, el LF sigue siendo la principal causa de muerte en la primera década después del diagnóstico, con un riesgo acumulado de mortalidad del 10,3 % a los 10 años y 13,3 % cuando se combina con la mortalidad relacionada con el tratamiento.⁽³¹⁾

La supervivencia global de la serie a 5 años fue del 79,5 % y una supervivencia específica a 5 años del 82,9 %. En el estudio EURO CARE-5⁽³²⁾ (*European Cancer Registry Based Study on Survival and Care of Cancer Patients-5*) realizado en 20 países europeos la supervivencia a 5 años se incrementó de un 64,1 % entre el 2000 al 2002 a un 69 % entre el 2003 y 2005 y al 74,3 % entre los años del 2006 al

2008. La supervivencia reportada por Cho y otros⁽²⁵⁾ es del 84,9 %, superior a la del estudio, un total de 38 pacientes fallecieron durante el seguimiento, el 47,4 % relacionado con progresión de la enfermedad y el 13,2 % relacionado con complicaciones del tratamiento.

Las principales limitaciones del estudio son su análisis retrospectivo y que un porcentaje importante de los casos no recibió inmunoterapia con rituximab en el tratamiento de inducción.

En conclusión, esta es la primera serie de un grupo de numeroso de pacientes cubanos con diagnóstico de LF y las características de los pacientes en general no difieren de las publicadas en estudios internacionales.

Referencias bibliográficas

1. Jaffe ES, Swerdlow SH, Vardiman JW. In World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. IARC. 2020 [acceso 16/06/2021];482-94. Disponible en <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control. 2019;30(5):489-99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01155-5>
4. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana. 2020 [acceso 16/06/2021]:18-106. Disponible en: https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/anuario_2019_edici%C3%B3n_2020.pdf
5. Magnoli F, Tibiletti MG, Uccella S. Unraveling Tumor Heterogeneity in an Apparently Monolithic Disease: BCL2 and Other Players in the Genetic Landscape

- of Nodal Follicular Lymphoma. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Mar 15;6:44. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00044>
6. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Cerchione C, Nappi D, Mauro E, et al. Bendamustine plus Rituximab Versus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma Grade 3A: Evidence from a Multicenter, Retrospective Study. *Oncologist*. 2018 Apr;23(4):454-60. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0037>
7. Kosmidis P, Mankel B, Fend F, Adam P. The t(14;18) translocation is absent from endothelial and follicular dendritic cells of follicular lymphoma (FL) and shows heterogeneous presence in preserved FL mantle zones. *Diagn Pathol*. 2018 May 2;13(1):25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0703-2>
8. Yazdy MS, Ujjani C. Current challenges in the management of follicular lymphoma. *Int J Hematol Oncol*. 2017 Jun;6(1):13-24. DOI: <https://doi.org/10.2217/ijh-2017-0003>
9. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep 1;15(17):5494-502. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0113>
10. Choi SM, Betz BL, Perry AM. Follicular Lymphoma Diagnostic Caveats and Updates. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Nov;142(11):1330-40. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0217-RA>
11. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, 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 Jan 10;37(2):144-152. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00400>
12. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol*. 2019;103:152-63. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13271>
13. Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial.

Lancet Oncol. 2021;22(3):332-40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30686-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30686-0)

14. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(3):928-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.08.010>

15. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):424-35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70027-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70027-0)

16. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer Journal. 2020;10:74. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>

17. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucort-Boulch D, Estell JA, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. Blood. 2018;132(1):49-58. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-816405>

18. Alig S, Jurinovic V, Pastore A, Haebe S, Schmidt C, Zoellner AK, et al. Impact of age on clinical risk scores in follicular lymphoma. Blood Adv. 2019;v3(7):1033-8. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019032136>.

19. List of classifications, agents classified by the IARC monographs. In: IARC monographs on the evaluation of risk to humans. IARC. 2019 [acceso 16/06/2021];1-124. Disponible en: <https://monographs.iarc.fr/agents-classifiedby-the-iarc/>

20. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am. 2020;34:631-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.02.001>

21. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:2078-85.

22. Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, et al. Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3069-75. DOI: <http://doi:10.1158/1055-9965>.
23. Krishnan B, Morgan GJ. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:377-80.
24. Kim CJ, Freedman DM, Curtis RE, de Gonzalez AB, Morton LM. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1691-7. DOI: <http://doi:10.3109/10428194.2012.753543>
25. Cho SH, Suh C, Do YR, Lee JJ, Yun HJ, Oh SY, et al. Clinical Features and Survival of Patients With Follicular Lymphoma in Korea. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(4):197-202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.12.012>
26. López-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Terol MJ, Campo E, Rozman C, et al. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994;12: 1343-8. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.7.1343>
27. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004;104:1258-65. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>
28. Maucort-Boulch JA, Estell E, Réda Bouabdallah EG, Andrew E, Matthew M, Habermann T, et al. A simplified scoring system in *de novo* follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood.* 2018;132(1):49-58. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-816405>
29. Asociación Castellana-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía de linfomas. Madrid, España: Doing Soluciones Gráficas S.A. 2017 [acceso 16/06/2021]. Disponible en https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiDkaGoo_7xAhUGRTABHY0ABp8QFjABegQIBhAD&url=http%3A%2F%2Fwww.agapea.com%2FMaria-Jesus-et-al-Penarrubia%2FGUIA-DE-LINFOMAS-2017-9788494013966-i.htm&usq=AOvVaw1RM_tGjP64J6INTmRux3FU
30. Albarmawi H, Nagarajan M, Onukwugha E, Bipin Gandhi A, Keating KN, Appukkuttan S, et al. Follicular lymphoma treatment patterns between 2000 and

2014: a SEER-Medicare analysis of elderly patients. *Future Oncol.* 2020;16(8):353-65. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0660>

31. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, 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(2):144-52. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00400>

32. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleccek B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):931-42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70282-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70282-7)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Elías Antonio Gracia Medina: Concepción y diseño del estudio, análisis de los datos, preparación, revisión y aprobación final del artículo.

Brenda Benítez Caballero: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Caridad López Galiano: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Tamara González Madruga: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Danay Corrales Otero: Revisión imagenológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Julio Jiménez Galainena: Revisión patológica central, preparación y aprobación del artículo final.

Dagmar Alfonso Estévez: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Danoy Sánchez Pérez: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Encarnación Vázquez Olazabal: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.