



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

LINFOMA FOLICULAR REFRACTARIO O EN RECAÍDA TRAS INMUNOQUIMIOTERAPIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-BIOLÓGICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.

Tesis doctoral para optar al grado de doctor: Marc Sorigué Tomàs

Directores: Juan-Manuel Sancho Cía y Josep-Maria Ribera Santasusana

Tutor: Josep-Maria Ribera Santasusana

Programa de Doctorat en Medicina, Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Badalona 2020

AGRADECIMIENTOS

Aquesta tesi ha estat possible gràcies a la col·laboració d'incomptables persones, companys i amics, que, de forma més directa o més indirecta, han fet que pogués tirar endavant.

Voldria donar les gràcies al Dr. Ribera, al Dr. Juncà, al Dr. Navarro i a la Dra. Zamora, que m'han ensenyat que la recerca no es fa, sinó que es viu, i que aquesta forma d'entendre-la ajuda a superar les frustracions que indubtablement l'acompanyen.

El suport i comprensió de la meva família ha estat imprescindible per seguir unit a ells malgrat que la recerca me n'hagi mantingut allunyat en moments que haguéssim pogut compartir. Els agraeixo també la bona cara amb la que han escoltat moltes hores sobre limfomes.

Per últim, aquesta tesi està dedicada al Dr. Sancho. Ell ha tingut les idees i la paciència necessària per fer-la possible així com la generositat de deixar-m'hi participar. Ha fet agradables els dies difícils, ha tret importància a les meves incomptables errades i, per contra, m'ha atribuït el mèrit dels èxits que s'han aconseguit. Ha estat la persona que em va instil·lar la curiositat profunda que encara sento pels limfomes. Finalment, el Dr. Sancho ha estat també la persona que més ha contribuït al curs de la meva vida professional al convèncer-me (inadvertidament) d'optar per fer la meva residència a l'hospital de Can Ruti quan em va explicar, per primera vegada i de forma que encara recordo, la diferència entre els limfomes d'alt grau i els limfomes indolents. Amb ell tinc un deute que no puc esperar pagar.

Ha estat un plaer contar amb tots vosaltres.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARID1A	<i>AT-Rich Interaction Domain 1A</i>
ARN	Ácido ribonucleico
B2M	β 2-microglobulina
BCL2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BCL6	<i>B-cell lymphoma 6</i>
BCL7	<i>B-cell lymphoma 7</i>
BCR	Receptor de célula B (<i>B-cell receptor</i>)
BLIMP1	<i>B lymphocyte-induced maturation protein 1</i>
BTG1	<i>B-cell translocation gene 1</i>
BTK	Tirosina-cinasa de Bruton (<i>Bruton tyrosin kinase</i>)
CARD11	<i>Caspase Recruitment Domain Family Member 11</i>
CCL22	<i>Chemokine (C-C motif) ligand 22</i>
CDKN2A/B	<i>Cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A/B</i>
CEI	Comité ético de investigación
CGA	Evaluación geriátrica exhaustiva (<i>comprehensive geriatric assessment</i>)
CIITA	<i>Class II Major Histocompatibility Complex Transactivator</i>
CREBBP	<i>cAMP response element binding Binding Protein</i>
CXCR4	<i>C-X-C chemokine receptor 4</i>
DHAP, GDP	Regímenes basados en platino; rituximab-dexametasona-citarabina-cisplatino y gemcitabina-dexametasona-cisplatino
dsDNA	ADN de doble cadena
EBF1	<i>Early B-Cell Factor 1</i>
ECOG PS	Estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>)
EP300	<i>E1A Binding Protein P300</i>
EPHA7	<i>Ephrin receptor A7</i>
ER	Enfermedad residual
EZH2	<i>Enhancer of zeste homolog 2</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLIPI	<i>Follicular lymphoma international prognostic index</i>
FLIPI2	<i>Follicular lymphoma international prognostic index 2</i>
FOXO1	<i>Forkhead Box O1</i>
FOXP1	<i>Forkhead Box P1</i>
FTP	Fracaso terapéutico precoz
GNA13	<i>G Protein Subunit Alpha 13</i>
HIST1H1	<i>Histone Cluster 1 H1</i>
HR	Razón de riesgo (<i>Hazard ratio</i>)
HUGTiP	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
HVEM	<i>Herpes Virus Entry Mediator</i>
IC95%	Intervalo de confianza del 95%

ICO	Institut Català d'Oncologia
IGH	Gen de la cadena pesada de la immunoglobulina
ILI	<i>Italian Lymphoma Intergroup</i>
IQT (e ICT)	Inmunoquimioteràpia
IRF4	<i>Interferon Regulatory Factor 4</i>
IRF8	<i>Interferon Regulatory Factor 8</i>
JAK-STAT	<i>Janus kinases-signal transducer and activator of transcription proteins</i>
KMT2D	<i>Histone-Lysine N-Methyltransferase 2D</i>
LDCGB	Linfoma difuso de cèlulas grandes B
LDH	Lactato deshidrogenasa
LF (y FL)	Linfoma folicular
LLC	Leucèmia linfàtica crònica
MEF2B	<i>Myocyte Enhancer Factor 2B</i>
mTORC1	<i>Mammalian target of rapamycin complex 1</i>
NF-κB	<i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NGS	Secuenciación masiva (<i>next-generation sequencing</i>)
NLCS	<i>National LymphoCare Study</i>
OB	Obinutuzumab-bendamustina
OCHOP	Obinutuzumab-ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona
OCVP	Obinutuzumab-ciclofosfamida-vincristina-prednisona
OR	Razón de probabilidad (<i>odds ratio</i>)
PD-1	<i>Programed cell death protein-1</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
POD24	Progresión/Recaída en menos de 2 años del diagnóstico (<i>progression of disease within 24 months</i>)
POD24-PI	<i>Progression of disease 24-prognostic index</i>
PRC2	<i>Polycomb repressive complex 2</i>
PRIMA	Ensayo clínico <i>Primary Rituximab and MAintenance</i>
PRIMA-PI	<i>Primary Rituximab and MAintenance-Prognostic index</i>
RC	Remisión completa
RCHOP	Rituximab-ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona
CVP	Rituximab-ciclofosfamida-vincristina-prednisona
REPOCH	Rituximab-etopósido-prednisona-vincristina-ciclofosfamida-doxorubicina (pauta infusional y con dosis ajustadas)
RFM	Rituximab-fludarabina-mitoxantrona
RIC	Rango intercuartílico
RIT	Radioinmunoteràpia
RP	Remisión parcial
RRAGC	<i>Ras Related GTP Binding C</i>
S1PR2	<i>Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2</i>
SG	Supervivencia global*
SGK1	<i>Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1</i>

SLP	Supervivencia libre de progresión**
SMARCA4	<i>SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
SOCS1	<i>Suppressor Of Cytokine Signaling 1</i>
STAT6	<i>Activator of transcription protein 6</i>
SUVmax	Máximo valor de captación estandarizada (<i>Maximum standard uptake value</i>)
SWI/SNF	<i>SWItch/Sucrose Non-Fermentable</i> (complejo remodelador de nucleosoma)
TAPH	Trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos
TC	Tomografía computarizada
TH	Transformación histológica
TNFAIP3	<i>Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3</i>
TNFRSF14 o HVEM	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 14 o Herpesvirus entry mediator</i>
TP53	<i>Tumor protein 53</i>
UTR	Región no traducida del ARN mensajero (<i>untranslated region</i>)
TMTV	Volumen metabólico tumoral total (<i>Total metabolic tumor volume</i>)
VSG	Velocidad de sedimentación globular
OMS	Organización mundial de la salud
XBP1	<i>X-box binding protein 1</i>

*Tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa

**Tiempo desde el diagnóstico hasta la progresión del linfoma o la muerte por cualquier causa

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes con LF incluidos en el primer estudio de la presente tesis	36-37
Tabla 2. Análisis multivariante para la refractariedad a la IQT, incluyendo (2a) y excluyendo (2b) el FLIPI	38-39
Tabla 3. Análisis multivariante para la refractariedad a la IQT, incluyendo (3a) y excluyendo (3b) el FLIPI	40
Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el estudio de análisis de mutaciones	42
Tabla 5. Mutaciones en los pacientes refractarios y no refractarios	43
Tabla 6. Tratamientos para los que se ha descrito algún biomarcador predictivo	55-57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con LF en base a la refractariedad a la primera línea de IQT	39
Figura 2. Incidencia de TH en pacientes con LF en base a la refractariedad a la primera línea de tratamiento con IQT	41
Figura 3. Número de mutaciones en pacientes refractarios y no refractarios a la IQT	44

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
ABREVIATURAS	3
LISTA DE TABLAS	6
LISTA DE FIGURAS	6
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	11
1.1.1. Datos epidemiológicos	11
1.1.2. Presentación clínica, diagnóstico y estadificación	12
1.2. MECANISMOS Y EVOLUCIÓN DEL LINFOMA FOLICULAR. VISIÓN GLOBAL	13
1.3. FACTORES PRONÓSTICOS DEL LINFOMA FOLICULAR	15
1.3.1. Factores al diagnóstico	15
1.3.1.1. Factores clínicos (Tabla 2 del anexo 1).....	15
1.3.1.2. Factores analíticos (Tabla 2 del anexo 1).....	15
1.3.1.3. Índices pronósticos clásicos (Tabla 3 del anexo 1).....	16
1.3.1.4. Grado histológico	16
1.3.1.5. Pruebas de imagen	17
1.3.1.6. Alteraciones citogenéticas.....	17
1.3.1.7. Mutaciones.....	18
1.3.1.8. Expresión génica.....	18
1.3.1.9. Microambiente	19
1.3.2. Factores tras el tratamiento.....	20
1.3.2.1. Transformación histológica	20
1.3.2.2. Respuesta al tratamiento de primera línea	21
1.3.2.3. Enfermedad residual	22
1.4. FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR	23
1.4.1. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma folicular y alta carga tumoral.....	23
1.4.2. Tratamiento de la recaída	26
1.4.3. Tratamiento de la transformación histológica	28
1.4.4. Supervivencia	28
2. HIPÓTESIS	30
3. OBJETIVOS	31

3.1.	Objetivo principal	31
3.2.	Objetivos secundarios	31
4.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
4.1.	Primer trabajo	32
4.1.1.	Aspectos éticos	32
4.1.2.	Definiciones y estadística	32
4.2.	Segundo trabajo	34
4.2.1.	Aspectos éticos	35
5.	RESULTADOS	36
5.1.	Primer trabajo: Refractariedad a la IQT en LF: Factores predictivos e impacto sobre la supervivencia.....	36
5.2.	Segundo trabajo: M7FLIPI y secuenciación dirigida en LF de alto riesgo	42
6.	DISCUSIÓN.....	45
6.1.	Fracaso terapéutico precoz. Definición e impacto pronóstico	45
6.2.	Variables clínicas y analíticas asociadas a refractariedad y supervivencia ...	46
6.3.	Tratamiento de los pacientes con fracaso terapéutico precoz.....	47
6.4.	Detección pre-tratamiento del fracaso terapéutico precoz y transformación histológica y adaptación del tratamiento al riesgo del paciente	49
6.5.	Estrategias potenciales para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de fracaso terapéutico precoz	52
6.6.	Uso de biomarcadores predictivos para optimizar el tratamiento de los pacientes con linfoma folicular	53
6.7.	Desintensificación del tratamiento para pacientes con alto riesgo de toxicidad o bajo riesgo biológico.....	58
6.8.	Complejidades de la medicina de precisión en el LF	60
6.9.	Limitaciones.....	61
7.	CONCLUSIONES	63
8.	LINEAS DE FUTURO	64
9.	BIBLIOGRAFIA.....	66
10.	ANEXOS	108
10.1.	Anexo 1	109
10.2.	Anexo 2	120
10.2.1.	Artículo 1	121
10.2.2.	Artículo 2.....	129

RESUMEN

El linfoma folicular (LF) es una proliferación clonal de los linfocitos B del centro germinal del folículo linfoide caracterizado biológicamente por la translocación t(14;18)(q32;q21) y mutaciones en reguladores epigenéticos. En la mayoría de pacientes, la respuesta a la primera línea de tratamiento es alta y prolongada, y la supervivencia a largo plazo es buena. Sin embargo, recientemente se ha propuesto que la ausencia de respuesta (o una respuesta corta) a la primera línea es un factor pronóstico adverso.

En el presente documento se recogen dos trabajos cuyo objetivo ha sido profundizar en las características del LF refractario a la primera línea de tratamiento con IQT.

En el primer trabajo se analizaron las características clínicas y analíticas de estos pacientes por medio de una recogida retrospectiva de datos de 343 pacientes con LF de 4 centros españoles tratados en primera línea con IQT. El 15% de pacientes (53/343) fueron refractarios y la refractariedad se correlacionó con la mayoría de factores establecidos de mal pronóstico. La β 2-microglobulina (B2M), los signos B y el índice pronóstico FLIPI fueron las variables que predijeron la refractariedad de forma independiente. La refractariedad se correlacionó con una SG inferior (probabilidad a 5 años de 38% [IC95% 23-53%] en pacientes refractarios frente a 87% [82-92%] en no refractarios) y lo hizo de forma independiente a otras variables (HR 6.2 [3.3-11.7]).

En el segundo trabajo se intentó describir el perfil mutacional de los pacientes con LF refractario. Se secuenciaron 18 genes seleccionados por su potencial impacto pronóstico (mayoritariamente adverso) y su asociación con la TH en 25 pacientes refractarios del primer estudio y 10 pacientes no refractarios pareados por FLIPI, edad y sexo, con pacientes refractarios. En los pacientes refractarios, cuya probabilidad de SG a 3 años fue del 44%, se detectó una mediana de 2 mutaciones por paciente. El índice pronóstico m7FLIPI fue de alto riesgo en un 45% de pacientes. Las mutaciones de EP300 y CREBBP fueron las más frecuentes (ambas en el 36 - 40% de pacientes). Comparando pacientes refractarios y no refractarios, y con la limitación del número de pacientes, los pacientes refractarios tuvieron un FLIPI2 superior, un mayor número de mutaciones por paciente y más frecuencia de mutaciones de EP300.

Concluimos que la refractariedad a la IQT de primera línea se correlaciona con un pronóstico adverso y que los datos clínicos el perfil mutacional, aunque informativos, no permiten predecir la refractariedad de forma fiable.

SUMMARY

FL is a clonal proliferation of germinal center B lymphocytes. It is characterized by translocation t(14;18)(q32;q21) and genetic mutations in epigenetic regulators. Most patients show a prolonged response to front-line treatment and long-term survival with modern treatments.

However, a lack of response (or a short response) to front-line treatment have been recently proposed as an adverse prognostic factor.

In the two studies presented in this manuscript we aimed to clinically and genetically characterize patients with FL refractory to ICT.

In the first study, we analyzed the clinical and analytical features of these patients in a cohort of 343 patients with FL from 4 Spanish institutions treated with front-line ICT. Fifteen percent (53/343) of patients were refractory to ICT. Refractoriness to ICT correlated with most well-known adverse prognostic factors and, on multivariable analysis, B2M, B symptoms and FLIPI correlated with refractoriness. Refractoriness was associated with a worse overall survival (38% [95%CI 23-53%] vs. 87% [82-92%]) independently of the other variables analyzed (HR 6.2 [3.3-11.7]).

In the second study, we set out to describe the mutational landscape of refractory FL. We sequenced 18 genes selected for their putative prognostic value in FL in 25 patients with refractory FL and 10 non-refractory patients paired for FLIPI, age and gender. Among refractory patients, whose 3-year overall survival probability was 44%, the median number of mutations was 2. Forty-five percent of patients were of high-risk according to the m7FLIPI. The most common gene mutations were those of EP300 and CREBBP, both observed in 36-40% of patients. Refractory patients had higher risk based on the FLIPI2, had a greater number of gene mutations and more commonly showed EP300 mutations than non-refractory patients.

We conclude that refractoriness to ICT correlates with an adverse prognosis and that pre-treatment clinical, analytical and mutational data, albeit informative, cannot reliably identify refractory patients.

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es una proliferación clonal de los linfocitos B del centro germinal del folículo linfoide. Es el linfoma indolente más frecuente en el mundo occidental. Se presenta en pacientes con una edad mediana de 60-65 años y suele diagnosticarse a raíz del estudio de adenopatías no dolorosas. La mayoría de los pacientes tienen enfermedad en estadio avanzado al diagnóstico. Biológicamente se caracteriza por la translocación t(14;18)(q32;q21), mutaciones en genes que codifican para proteínas con funciones de regulación epigenética y la adquisición gradual de más lesiones que afectan a múltiples vías de señalización, así como la re-educación de grupos celulares no tumorales (microambiente ganglionar). La historia natural habitual del LF incluye una buena respuesta al tratamiento de primera línea (con inmunoterapia, quimioterapia, inmunoquimioterapia o radioterapia), una recaída posterior de forma prácticamente inevitable, y una quimioresistencia creciente, con respuestas cada vez más cortas a sucesivas líneas de tratamiento y, potencialmente, su transformación a un linfoma de alto grado. En la actualidad, la esperanza de vida para la mayoría de pacientes con LF es similar a la de las personas de similar edad y sexo, aunque la causa de muerte más frecuente sigue ligada al propio linfoma.

1.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

1.1.1. Datos epidemiológicos

El LF constituye alrededor de un 5% de las neoplasias hematológicas, con una incidencia de nuevos diagnósticos de 2 a 5 por 100.000 habitantes al año en países occidentales, sin preferencia de género y con una edad mediana al diagnóstico de 60-65 años. Es más frecuente en países occidentales que en Asia y Oriente. En occidente es el segundo linfoma en frecuencia, tras el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y la cuarta neoplasia hematológica, tras este mismo linfoma, la leucémica linfática crónica (LLC) y el mieloma múltiple [1–4]. Además de la edad, no hay factores epidemiológicos ni ambientales conocidos claramente relacionados con el desarrollo del LF. Solo una minoría de casos tienen un componente familiar claro y el componente genético parece minoritario [5].

1.1.2. Presentación clínica, diagnóstico y estadificación

La mayoría de los pacientes con LF se presentan con una o varias adenopatías no dolorosas. Menos frecuentemente, pueden debutar con síntomas secundarios al crecimiento adenopático (e.g., compresión venosa o ureteral). Finalmente, una minoría de pacientes puede diagnosticarse a raíz de un cuadro tóxico, signos B o deterioro del estado general.

El diagnóstico debe establecerse por el análisis histológico de tejido afecto [6–8], preferentemente un ganglio linfático. La biopsia excisional es preferible a otras técnicas que obtienen menos cantidad de tejido. El ganglio linfático afectado por LF suele mostrar folículos linfoides con centros germinales, aunque, a diferencia de los ganglios normales, éstos son de tamaños variables, no tienen (o tienen menor número de) macrófagos con restos celulares, pierden la polaridad entre zona clara y zona oscura, y disminuye la zona del manto. Una minoría de LF presenta, completa o parcialmente, un patrón difuso en el que no se observan folículos linfoides.

En un 85% de LF predominan las células pequeñas (centrocitos), con un índice proliferativo bajo (LF grado 1-2, definidos por un número de células grandes, o centroblastos, menor a 15 por campo de gran aumento). El otro 15% de LF presentan una mezcla de centrocitos y centroblastos (grado 3A) o sólo centroblastos (grado 3B). Las células del LF suelen mantener el fenotipo de la célula del centro germinal, con expresión de marcadores B (e.g., CD20, CD19) y marcadores de centro germinal (e.g., CD10 y BCL6). Frecuentemente expresan BCL2 de forma aberrante. Sin embargo, alrededor de un 30% de LF no cumplen todas las características histológicas y fenotípicas, incluyendo la ausencia de CD10 o BCL2, lo que ocurre más frecuentemente en el LF de grado 3. En pacientes con LF de grado 3, particularmente 3b, las ganancias o translocaciones de BCL6 y expresión de IRF4 son más frecuentes que en LF de grado 1-2 [9–16].

Estudios auxiliares para la confirmación del diagnóstico incluyen la confirmación de clonalidad mediante el análisis del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH), la detección de la translocación $t(14;18)(q32;q21)$ y la detección del gen IGH/BCL2 por técnicas de biología molecular.

Los pacientes diagnosticados de LF deben estadificarse para ver el alcance de la afectación por LF. Para ello son necesarias una exploración física completa y pruebas de imagen de tórax y abdomen. La tomografía computarizada (TC) se basa en un análisis morfológico de las estructuras y puede detectar afectación por LF cuando ésta

acarrea una alteración estructural, habitualmente un crecimiento de los ganglios linfáticos (> 1 cm en diámetros perpendiculares o > 1.5 cm en un solo eje). La tomografía por emisión de positrones (PET) con contraste de 18-F-fluorodeoxiglucosa se basa en la detección de actividad metabólica, por lo que puede detectar afectación incluso en estructuras no alteradas. Aunque hay linfomas con poca actividad metabólica y que pueden no detectarse con estas técnicas [17], hay evidencia concluyente que la afectación ganglionar por LF se detecta en la gran mayoría de pacientes (>95%) y que el estadiaje mediante PET aumenta el número de lesiones descritas y el estadio de los pacientes [8,17–24]. Por ello, actualmente se recomienda el uso de la PET/TC para la estadificación, particularmente para pacientes con sospecha de enfermedad localizada, en quienes el tratamiento es distinto [19,22]. El estudio de extensión se basa en la clasificación de Ann Arbor modificada [25], según la cual la afectación de un solo grupo linfático corresponde a un estadio I, la afectación de más de un grupo en un mismo lado del diafragma un estadio II, la afectación ganglionar a ambos lados del diafragma un estadio III y afectación extra-ganglionar a distancia (no por contigüidad) a un estadio IV. Para el estudio de extensión del LF también se recomienda el análisis de la afectación medular mediante biopsia de médula ósea. Esta prueba es imprescindible en pacientes con sospecha de enfermedad localizada para excluir la afectación sistémica ya que esto condiciona cambios terapéuticos [8].

1.2. MECANISMOS Y EVOLUCIÓN DEL LINFOMA FOLICULAR. VISIÓN GLOBAL

El LF es una proliferación clonal de las células del centro germinal del folículo linfoide [26]. Se caracteriza por la adquisición de unas lesiones genéticas precoces, que están presentes en la mayoría de pacientes, y lesiones tardías, que varían más entre pacientes (Figura 2). Se presume que las lesiones precoces suelen tener un papel fundamental en el desarrollo del LF [27–29]. Entre ellas, hay que destacar la translocación entre la región q32 del cromosoma 14 y la región q21 del cromosoma 18, que deja el gen BCL2 bajo el control transcripcional de los reguladores (*enhancer*) de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, un gen muy activo en el linfocito B. Esta alteración está presente en un 85% de los LF y condiciona una sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL2, que confiere al linfocito B una ventaja proliferativa y el potencial para acumular lesiones moleculares sin que éstas induzcan la muerte celular [30]. Esta lesión puede ocurrir más de una década antes del desarrollo clínico de la enfermedad [31–35]. Otro grupo de lesiones precoces son mutaciones en reguladores

epigenéticos [30,36]. Y, en este sentido, se sabe que muchos LF vienen precedidos de una condición pre-neoplásica, la neoplasia folicular *in situ*, que comparte con el LF las alteraciones genéticas precoces, pero no las lesiones más tardías, lo que implica una complejidad genómica menor. Hay que destacar que sólo una minoría de pacientes con neoplasia folicular *in situ* desarrolla un LF. Se entiende que la progresión o no de las lesiones pre-malignas a LF depende de la aparición de nuevas alteraciones genómicas que permitan a la célula tumoral, con el permiso del microambiente, proliferar y evadir el sistema inmunitario [27–29,37–42].

La profundización en el conocimiento de la biología del LF ha sido posible por el desarrollo de tecnologías de secuenciación de segunda generación que han permitido el análisis de cantidades masivas de datos, tanto en cuanto al número de genes como en la profundidad de la lectura. Otras tecnologías han permitido análisis funcionales imposibles con tecnologías previas. Todo ello ha contribuido de forma esencial a entrever las dinámicas clonales de la enfermedad, las alteraciones de la expresión y los cambios en las células no neoplásicas circundantes que constituyen el microambiente del ganglio linfático. Aun así, y a pesar de las mejoras continuas, la reproducibilidad de los resultados obtenidos con secuenciación masiva (NGS), tanto del proceso analítico (con diferentes tecnologías y casas comerciales) como del proceso post-analítico (interpretación de los datos), no están bien establecidos.

Estudios genómicos han detectado más de 7000 alteraciones por paciente al momento del diagnóstico del LF, mientras que el estudio del exoma ha revelado un número variable de mutaciones pero que en la mayor parte de casos está entre 50-200 mutaciones no sinónimas por paciente, dependiendo de la población incluida y la profundidad de lectura (Tabla 1 del anexo 1 [36,43–70]). Al diagnóstico, se han descrito numerosas alteraciones citogenéticas (una mediana de 8), la mayoría ganancias [44,49,53,59,65,71–73]. A estas alteraciones hay que añadir los cambios en los patrones de expresión génica (principalmente en el control del ciclo celular, genes supresores de tumores, respuesta celular al estrés, factores de transcripción, comunicación intercelular, entre otros), en los microARN y patrones de metilación, además de las alteraciones funcionales que los linfocitos tumorales inducen en las células del microambiente del ganglio linfático y que contribuyen a su persistencia [54,74–81]. Durante la progresión de la enfermedad, y particularmente en la transformación histológica (TH), aumenta el número y la complejidad de las alteraciones de la célula neoplásica [68,71,72,82–85].

1.3. FACTORES PRONÓSTICOS DEL LINFOMA FOLICULAR

El pronóstico del LF es heterogéneo. Existen pacientes con remisiones espontáneas, otros que no precisan nunca tratamiento y aún otros con LF refractario a múltiples líneas de tratamiento y que fallecen a los pocos meses o años del diagnóstico [86,87].

1.3.1. Factores al diagnóstico

1.3.1.1. Factores clínicos (Tabla 2 del anexo 1)

La edad es un factor que se asocia a una peor SG en el LF. La correlación con la supervivencia libre de progresión (SLP) es menos consistente puesto que el impacto pronóstico parece deberse a una peor capacidad de tolerar el tratamiento y no a una biología más agresiva de los LF en pacientes de mayor edad. Aunque el punto de corte habitual son 60 años, edades superiores a 70 y 80 años se asocian a un peor pronóstico [88–96]. El género es un factor pronóstico inconsistente en el LF; algunos estudios han visto peor SG en los varones mientras que otros no han descrito diferencias entre géneros [89,92,93,97]. Factores sociales también se han asociado al pronóstico, aunque esto probablemente es dependiente del sistema sanitario de cada país [98].

La presencia de comorbilidades también tiene impacto pronóstico sobre la SG, presumiblemente también por una tolerancia inferior a los tratamientos óptimos [91,96,99,100]. El mal estado general (habitualmente medido mediante la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG PS]) o la presencia de signos B también tienen impacto pronóstico adverso [89,92,93,101,102], aunque en al menos algunos casos, esto probablemente traduce la existencia de un componente no diagnosticado de linfoma de alto grado subyacente.

Otros factores clínicos con impacto pronóstico, como el número de áreas ganglionares y extraganglionares afectas, el diámetro máximo de adenopatías o conglomerados adenopáticos, y la afectación de médula ósea (así como el estadio clínico, que recoge algunas de estas variables), son marcadores subrogados de carga tumoral [89,93,101–105].

1.3.1.2. Factores analíticos (Tabla 2 del anexo 1)

Múltiples alteraciones analíticas se han correlacionado con un peor pronóstico, tanto SLP como SG, como subrogados de carga tumoral o de un posible componente de linfoma de alto grado subyacente. Estos incluyen principalmente cifra de hemoglobina y

la LDH y B2M séricas [89,92,93,102,106,107]. La albúmina, como marcador de estado nutricional del paciente, también tiene valor pronóstico [92,108]. El número de linfocitos y de monocitos en sangre periférica tienen impacto pronóstico favorable y desfavorable, respectivamente, sin que el origen de esta correlación pronóstica sea claro. Hay otros biomarcadores analíticos, como el receptor soluble de interleucina 2, cuyos niveles también parecen correlacionarse con el pronóstico [109].

1.3.1.3. Índices pronósticos clásicos (Tabla 3 del anexo 1)

Algunas de las variables mencionadas previamente han sido agrupadas en índices pronósticos por varios grupos con la finalidad de 1) encontrar cuáles tienen un valor pronóstico independiente, ya que muchas de ellas son subrogadas de un mismo fundamento, y 2) poder predecir, aunque sea de forma aproximada, el pronóstico del paciente. Los diferentes índices pronósticos han encontrado algunas diferencias, pero en gran parte han apuntado a las mismas variables como relevantes. En la Tabla 3 del anexo 1 [89,92,93,101,107,110,111] se detallan los índices pronósticos que se han empleado en LF. El IPI se confeccionó con pacientes diagnosticados de linfoma de alto grado, por lo que es menos sensible a las variables pronósticas del LF [89,112]. El ILI y el FLIPI fueron confeccionados con pacientes con LF, pero tratados con regímenes no empleados actualmente. Aun así, el FLIPI es el índice pronóstico más empleado y ha sido validado en pacientes tratados con regímenes modernos. El FLIPI2 y el PRIMA-PI ya se elaboraron en pacientes tratados con regímenes modernos y hay datos que sugieren una discriminación del riesgo ligeramente superior a la del FLIPI [113]. A pesar de ello, y de que son más fáciles de calcular [93,94,107], aún no se han impuesto en la práctica clínica.

1.3.1.4. Grado histológico

El grado histológico resume de forma cualitativa ordinal el número de centroblastos por campo de gran aumento. Hay controversia acerca de su potencial impacto pronóstico, lo que se debe probablemente a múltiples factores; 1) la heterogeneidad entre estudios en cuanto a los tratamientos empleados, 2) la reproducibilidad subóptima de la gradación, 3) la baja frecuencia del LF grado 3, particularmente 3B, lo que limita el poder estadístico de estos estudios, y 4) el hecho que un mismo ganglio linfático frecuentemente tiene áreas con diferente grado histológico y, probablemente, un mismo paciente tiene LF de diferente grado histológico en diferentes áreas afectas por LF, por

lo que la muestra analizada no necesariamente categoriza al paciente de forma correcta. En cualquier caso, si los pacientes con LF de grado 3, particularmente 3B, son tratados con regímenes basados en antraciclinas, el impacto pronóstico del grado histológico, si existe, es probablemente menor [103,114–122]

1.3.1.5. Pruebas de imagen

Durante años, la TC ha sido la prueba de elección para la estadificación del LF [7,25]. Ha contribuido a determinar, de forma fiable y reproducible, parámetros con relevancia pronóstica (número de áreas ganglionares, diámetro máximo de la lesión más grande, afectación extraganglionar). En los últimos años, la PET se ha impuesto como técnica de elección [8,123] por su mayor sensibilidad en la detección de tejido afecto al basarse en la detección de actividad metabólica y no de alteraciones estructurales. La PET es particularmente relevante para el estudio de extensión de la enfermedad localizada, que debe tratarse mediante estrategias específicas. Se han investigado múltiples parámetros cuantitativos de la actividad metabólica del LF por su posible potencial valor pronóstico [124–131]. El estudio más relevante propuso el volumen metabólico tumoral total (TMTV) como un parámetro con valor pronóstico [124], aunque la relevancia clínica de esta parámetro está por validar y podría depender del tratamiento [124,132,133].

1.3.1.6. Alteraciones citogenéticas

La $t(14;18)(q32;q21)$, presente en el 85% de los LF, o el punto de ruptura del *bcl2*, no parecen tener impacto pronóstico en pacientes que reciben tratamientos modernos [82,134–137]. En la práctica totalidad de pacientes hay alteraciones cromosómicas acompañantes, cuyo impacto pronóstico es controvertido en muchos casos [122]. Esta controversia puede ser debida a que cada alteración es relativamente infrecuente y las series publicadas pueden no tener el poder estadístico necesario para detectar pequeñas diferencias pronósticas. Además, el potencial impacto pronóstico de algunas lesiones puede estar mediado por una mayor incidencia de TH. Sin embargo, parece claro que una mayor complejidad cromosómica y las deleciones de 1q36 y de 6q21-q24, que están entre las alteraciones más frecuentes en LF, tienen un impacto pronóstico adverso [69,73,82,138–144]. El impacto pronóstico de la primera es debido a la pérdida del gen supresor de tumor TNFRSF14, mientras que el de la segunda, de gran tamaño, abarca múltiples genes potencialmente relevantes (como SESTRIN, TNFAIP3, EPHRA7).

1.3.1.7. Mutaciones

La detección de mutaciones recurrentes en LF (Tabla 1 del anexo 1) ha llevado también al estudio de sus correlaciones pronósticas. Pastore y colaboradores [48] estudiaron el impacto pronóstico del estado mutacional de 74 genes con baja profundidad (30x). Los autores hallaron una peor SG en pacientes con mutación de TP53, lo que confirmó hallazgos previos con secuenciación convencional [145]. Los autores propusieron un índice pronóstico molecular (m7FLIPI) que incluye el FLIPI, el ECOG PS y el estado mutacional de los 7 genes con un peso ponderado en función de su impacto pronóstico. Los genes incluidos fueron EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11 (impacto adverso, de mayor a menor peso) y EZH2, ARID1A y MEF2B (impacto favorable, de mayor a menor peso). El m7FLIPI separó dos grupos de pacientes con diferente SLP y SG en dos cohortes independientes tratados una con RCHOP y la otra con RCVP. Este índice es más selectivo que el FLIPI con los pacientes de alto riesgo y, en esencia, recategoriza como de bajo riesgo pacientes con FLIPI de alto riesgo que verdaderamente tienen un mejor pronóstico. El impacto pronóstico del m7FLIPI no ha sido confirmado en otras series (aunque con poco poder estadístico) y parece depender del tratamiento empleado [49,146–149].

Además de TP53, la mutación de EZH2 es la que tiene un impacto pronóstico más consistente. La evidencia disponible remarca un impacto pronóstico favorable para los pacientes con mutaciones de EZH2 [48,55,150]. Mutaciones en las acetiltransferasas de histona EP300 y CREBBP parecen tener un impacto pronóstico adverso, aunque aún se necesitan datos que lo confirmen y que la magnitud del impacto pronóstico de CREBBP parece ser menor.

1.3.1.8. Expresión génica

El estudio de la expresión génica del LF ha demostrado que ciertas firmas, el resultado de la adición de valores asignados a la sobre- o infraexpresión de varios genes seleccionados, tienen correlaciones pronósticas. Huet y colaboradores [151] analizaron muestras de pacientes incluidos en el ensayo clínico PRIMA y dividieron los pacientes en dos grupos en base a una firma génica (de 23 genes) optimizada por su impacto sobre la SLP (probabilidad de SLP a 5 años 26% frente a 73%, HR 3.6). Esta firma pudo ser validada en una gran cohorte externa. De forma interesante, los autores detectaron que ICA13, una firma génica asociada a centoblastos, también se correlacionó con un pronóstico adverso.

Paralelamente, Mottok y colaboradores [152] describieron que la expresión inmunohistoquímica de FOXP1 (>10% de linfocitos) se asoció a un pronóstico adverso.

Los autores observaron que una mayor expresión de FOXP1 se correlacionó con una firma génica asociada a linfocitos B activados, mientras que la expresión de FOXP1 en menos de un 10% de linfocitos se asoció a una firma génica asociada a centrocitos. La existencia de dos subtipos de LF caracterizados por una firma asociada al centrocito y otra al linfocito B activado ya fue propuesta por Koues y colaboradores en 2015 [75]. Dado que FOXP1 es un elemento central en la vía de NF- κ B y en el subtipo de LDCGB de linfocito B activado, su impacto pronóstico adverso, traduciendo un LF fenotípicamente diferente, no es sorprendente [153]. De forma paralela, la expresión de IRF4, indicativo de un estadio post-centro germinal o centro germinal tardío, se ha correlacionado con un peor pronóstico [154,155].

1.3.1.9. Microambiente

El microambiente es un elemento fundamental para la supervivencia de las células del LF. Los linfocitos del LF modifican la constitución y el fenotipo del microambiente a través de mediadores inmunitarios y conexiones de receptores de membrana, en un proceso que se ha bautizado como “re-educación” del microambiente [30,78,80,81,156–164]. Algunas de sus características tienen, además, impacto pronóstico. Un primer estudio demostró que, en pacientes tratados sin inmunoterapia, la detección de un perfil de expresión asociado a linfocitos T en el ganglio afectado por LF se asoció a una SG superior, contrariamente a la detección de un perfil asociado a macrófagos y células dendríticas [165]. Este estudio fue seguido por otros que intentaron encontrar variables subrogadas más fácilmente empleables en la práctica clínica, principalmente mediante inmunohistoquímica. Muchos de estos estudios no encontraron parámetros que se pudieran emplear fácilmente, de forma reproducible y con un valor pronóstico claro [161,166–175]. Sin embargo, se detectó que las correlaciones pronósticas de algunos componentes del microambiente, como la infiltración por macrófagos, eran dependientes del tratamiento [176,177]. Recientemente, Bolen y colaboradores han confirmado que los pacientes tratados con regímenes que incluyen rituximab también tienen mejor pronóstico si hay una mayor expresión de genes relacionados con la respuesta T [178]. Es interesante que la firma de la respuesta T efectora se correlacionó con una mayor carga mutacional, sugiriendo que la alta carga mutacional (definida por los autores según la distribución de la variable en esta misma serie como > 15 mutaciones por cada 1000 pares de bases) conlleva una mayor respuesta T contra el tumor. La presencia de un mayor número de linfocitos T citotóxicos (CD8-positivos) por inmunohistoquímica también se ha asociado de forma bastante sólida con un mejor pronóstico [169,170,179].

Sin embargo, el uso de la inmunohistoquímica para el análisis del microambiente ha ofrecido resultados generalmente desalentadores, desde inconstantes a contradictorios, tanto para el papel de ciertos subtipos celulares, e.g., linfocitos T reguladores, como para el de subpoblaciones con expresión de ciertos marcadores, e.g., los linfocitos T con expresión de PD-1 [150,158,161,166–169,171,173,180,181]. Además, el impacto pronóstico de las diferentes poblaciones ha sido pequeño o modesto en la mayoría de los estudios y no se ha estudiado de forma multivariante ni corrigiendo por la multiplicidad de comparaciones o, si esto se ha hecho, el resultado final ha sido frecuentemente negativo [150]. Se ha observado que el análisis mediante citometría de flujo e inmunohistoquímica plantea ciertas complejidades que no se habían anticipado, ya que el porcentaje de cada población suele ser menos importante que su distribución en el ganglio linfático o las alteraciones inducidas por las células neoplásicas (mediante la reeducación del microambiente) [78,160,161,166,182].

1.3.2. Factores tras el tratamiento

1.3.2.1. Transformación histológica

La TH es el diagnóstico de un linfoma de alto grado, habitualmente un LDCGB, en un paciente con un linfoma de bajo grado previo. Es un evento considerado parte de la historia natural del LF y ocurre un 2%/año, con mayor incidencia en los primeros años tras el diagnóstico de LF (tabla 4 del anexo 1 [103,183–191]). Biológicamente, la TH parece surgir de un clon minoritario, indetectable o inexistente al momento del diagnóstico, que ha adquirido lesiones biológicas (principalmente en CDKN2A/B, TP53, MDM2, B2M, MYC) que le brindan gran capacidad de división y evasión inmune sin perder la adaptabilidad del linfocito del LF a su medio [30,65,66,68,71,72,192–194]. Clínicamente, aunque la confirmación histológica es importante, la localización ganglionar sospechosa no siempre es accesible y el diagnóstico clínico se acepta como suficiente para seguir la conducta terapéutica recomendada para la TH [72,185,187,195–197].

La TH empeora el pronóstico [184,186,187,198] del LF. Sin embargo, la magnitud de este cambio pronóstico ha disminuido sensiblemente en las últimas dos décadas [103,110,186,187,195,199], lo que se ha atribuido principalmente al papel de la inmunoterapia. El análisis del *National LymphoCare Study* (NLCS), un registro prospectivo que incluye más de 2500 pacientes con LF, mostró que las probabilidades de SG a los 5 años de la TH, confirmada o no por biopsia, fueron del 75% en estos pacientes frente al 85% en los pacientes sin TH [187]. Por el contrario, el análisis del

registro retrospectivo ARISTOTLE, que analizó los factores predictivos y supervivencia de la TH confirmada por biopsia y en la primera recaída/progresión en 8116 pacientes con LF, mostró una probabilidad de SG a los 10 años sólo de un 32% [186].

Un dato relevante de valor pronóstico consistente es el tiempo hasta la TH. Los pacientes con LF y LDCGB concomitantes (en un mismo ganglio [linfoma compuesto] o en dos biopsias distintas) tienen el mejor pronóstico, que puede ser incluso similar al de los pacientes sin TH. La TH tardía (pasados 1-2 años del diagnóstico del LF) parecen tener un pronóstico algo inferior al LF, mientras que los pacientes con una TH al poco tiempo de la primera línea de tratamiento para el LF (menos de 1-2 años) tienen el peor pronóstico [103,154,185,187,199–202]. Esto parece ser debido a la respuesta potencial a los tratamientos. Una TH al momento del diagnóstico puede ser tratada con RCHOP, el tratamiento óptimo para este tipo de linfomas a día de hoy, mientras que esto no es posible si RCHOP ya se ha empleado para el LF. El peor pronóstico asociado a una TH precoz después del tratamiento (para el LF) indica una enfermedad poco sensible a la inmunoterapia (IQT).

1.3.2.2. Respuesta al tratamiento de primera línea

Los pacientes con una mejor calidad de respuesta a la primera línea tienen una mejor SG. Este hecho está documentado cuando la respuesta se evalúa mediante TC, así como, más recientemente, por PET. La PET es una técnica mejor para la reevaluación de la respuesta, probablemente por la capacidad de evaluar la presencia de enfermedad en masas residuales [17,94,123,203–205]. Los pacientes con enfermedad activa detectada por PET al completar la inducción tienen peor SLP y SG que aquellos en quienes no se detecta enfermedad, aunque los pacientes con progresión y RP metabólica se han analizado generalmente de forma conjunta y no está claro el impacto pronóstico de la RP metabólica [17,203,206].

Dados estos resultados, no es sorprendente que el tiempo a la recaída/progresión o duración de respuesta se asocie al pronóstico. Un tiempo menor a la recaída/progresión comporta peor SG. Este hecho, ya descrito por Weisdorff y colaboradores y Montoto y colaboradores en estudios antiguos [207,208], ha sido recientemente confirmado en series empleando tratamientos modernos. Concretamente, el concepto de fracaso terapéutico precoz (FTP), incluyendo la ausencia de respuesta y las recaídas/progresiones precoces, independientemente del punto de corte que se elija para definir el concepto, se ha erigido como el factor con mayor impacto pronóstico de entre los factores conocidos [209,210]. El impacto pronóstico del FTP es independiente del tratamiento empleado pero la magnitud del efecto parece menor en pacientes

tratados con regímenes menos intensivos, indicando que una proporción no desdeñable de estos pacientes puede ser rescatado de forma satisfactoria con tratamientos de mayor eficacia [211,212].

1.3.2.3. Enfermedad residual

La persistencia de enfermedad residual (ER), entendida como la detección en sangre o médula ósea de cargas tumorales no detectables por métodos de microscopia después del tratamiento, es un factor pronóstico adverso. Aunque pueden emplearse técnicas como la citometría de flujo y la FISH, los estudios por biología molecular son preferibles por su mayor sensibilidad. Hay múltiples métodos para (potencialmente) monitorizar la ER: estrategias clásicas, que incluyen la detección de clonalidad del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas y la del gen IGH/BCL2, y estrategias experimentales con técnicas de secuenciación masiva que incluyen también la detección de clonalidad, así como la detección de mutaciones específicas del tumor. Sin embargo, por el momento, hay poca evidencia clínica con estas últimas, por lo que las primeras, y particularmente la detección de la ruptura de BCL2, es preferible. La persistencia de pequeñas cargas tumorales en médula ósea, preferible a la sangre periférica por la rápida eliminación de la población B con los tratamientos modernos en esta última, se correlaciona con una SLP inferior. Similarmente, mayores cargas tumorales también se correlacionan con una SLP inferior [104–106,213–216]. Sin embargo, la determinación/cuantificación de ER tiene inconvenientes de carácter técnico y científico que han limitado su aplicabilidad. Estos incluyen la ausencia de t(14;18)(q32;q21) en algunos pacientes y puntos de ruptura menos frecuentes en otros, la presencia de IGH/BCL2 en individuos sanos, o la falta de consenso sobre el mejor momento en el que determinar la ER [32,101,217]. Finalmente, la negatividad en el estudio de ER sólo implica ausencia de enfermedad medular, no ganglionar.

En conclusión, se conocen múltiples factores pronósticos en el LF, tanto previos como posteriores al tratamiento. Los primeros suelen indicar mayor carga tumoral, peor tolerancia al tratamiento, una biología adversa o una posible TH subyacente. Los segundos suelen reflejar una enfermedad menos sensible al tratamiento. A pesar de ello, el único factor cuyo impacto en la supervivencia tiene una dependencia clara al tratamiento (i.e., factor predictivo) es la carga tumoral, ya que los pacientes con baja carga tumoral no se benefician de un tratamiento activo. Para los otros factores no hay evidencia sólida de que la administración de un tratamiento u otro modifique el beneficio clínico esperado.

1.4. FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR

El tratamiento del LF depende del estadio clínico y la presencia de síntomas relacionados con el linfoma (carga tumoral) [218,219]. Brevemente, el tratamiento del LF en estadio localizado (estadio I o II con afectación ganglionar contigua y sin masa voluminosa) debe incluir radioterapia, puesto que hay evidencia de que la radioterapia puede ser curativa en estos pacientes. La adición de tratamiento sistémico poco tóxico (rituximab en monoterapia o RCVP) prolonga la SLP, por lo que es una opción terapéutica [220–228]. Por contra, el LF en estadio avanzado es una enfermedad incurable. Por ello, en los pacientes con LF sin síntomas (baja carga tumoral), el tratamiento estándar es la abstención terapéutica y monitorización activa, aunque se pueden considerar estrategias de baja toxicidad como monoterapia con anticuerpo anti-CD20 [229–232].

1.4.1. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma folicular y alta carga tumoral

Los pacientes con síntomas de enfermedad (alta carga tumoral) deben recibir tratamiento de primera línea. Este incluye una inducción y puede incluir una consolidación o mantenimiento (Tabla 5 del anexo 1).

La inducción debe incluir un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de membrana CD20. Este receptor es característico y exclusivo de los linfocitos B, por lo que constituye una diana terapéutica de gran beneficio clínico. Aunque hay complicaciones infecciosas derivadas de la eliminación de los linfocitos B no neoplásicos [233,234], éstas son poco frecuentes y el uso de anticuerpo anti-CD20 en la inducción ha demostrado mejorar la SG [235–237]. Rituximab fue el primer anticuerpo anti-CD20 aprobado y hay más de 20 años de experiencia. Se dispone de la formulación intravenosa y subcutánea, de administración más rápida [238]. Más recientemente se ha aprobado otro anticuerpo anti-CD20, obinutuzumab, un anticuerpo monoclonal de clase II con mayor capacidad de inducir muerte celular directa, mayor citotoxicidad mediada por anticuerpos, y menor toxicidad inducida por complemento respecto a rituximab [129,235,236,239–242]. En el ensayo GALLIUM, el empleo de obinutuzumab en combinación con quimioterapia ofreció a los pacientes con LF sin tratamiento previo una SLP superior a rituximab combinado con los mismos regímenes de quimioterapia

(probabilidad de SLP a 3 años: 80% frente a 73%, HR 0,66 [0.51-0.85]), sin diferencias en la SG [240].

Las guías de tratamiento del LF aconsejan asociar una quimioterapia al anticuerpo monoclonal en la mayoría de pacientes. Aunque hay cierta controversia acerca del mejor régimen de quimioterapia, dado que ninguno es superior a los otros en términos de SG, la mayoría de especialistas en el tratamiento del LF suelen preferir CHOP o bendamustina por su alta eficacia y aceptable toxicidad. Estos dos regímenes comparten los efectos secundarios inherentes a los agentes antineoplásicos, principalmente el riesgo de infecciones graves secundarias a la neutropenia inducida por el tratamiento, pero tienen una toxicidad generalmente distinta. CHOP, que incluye 4 fármacos, tiene como toxicidad más característica la cardiotoxicidad secundaria a doxorubicina. Es una complicación grave, aunque relativamente infrecuente si se respetan las dosis máximas recomendadas (400-500 mg/m² acumulados) y se toman medidas profilácticas y seguimiento cardiológico [189,243–246]. La alopecia inducida por doxorubicina y la neurotoxicidad secundaria a vincristina son otras complicaciones que pueden ser relevantes para el paciente y afectar su calidad de vida. Contrariamente, los efectos secundarios característicos de la bendamustina son las reacciones cutáneas y, potencialmente, un mayor riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias secundarias debido a la depleción de linfocitos T colaboradores [240,247–249]. Por todo ello, y a falta de datos que indiquen que uno es claramente superior, la experiencia del profesional y las preferencias del paciente son una parte fundamental de la elección del tratamiento de primera línea. Un matiz relevante es que los estudios aleatorizados que han comparado rituximab-bendamustina con RCHOP o RCHOP/RCVP no incluyeron pacientes con LF grado 3, y datos retrospectivos parecen sugerir que los resultados con rituximab-bendamustina en estos pacientes son inferiores [250–252]. El estudio GALLIUM, en el que la mayoría de pacientes recibieron bendamustina, en combinación con rituximab u obinutuzumab, incluyó pacientes con LF grado 3a pero aún no se han comparado los resultados con bendamustina y CHOP en este subgrupo de pacientes. El uso de anticuerpos anti-CD20 en monoterapia, RCVP o regímenes basados en fludarabina en combinación con rituximab son alternativas menos empleadas. La inmunoterapia sola y RCVP tienen una eficacia inferior a RCHOP o rituximab-bendamustina, que se considera que tienen un beneficio clínico superior, aunque sin diferencias en SG, mientras que los regímenes basados en fludarabina tienen una toxicidad infecciosa claramente superior con una eficacia similar [189,253,254]. Sin embargo, anticuerpos anti-CD20 en monoterapia, RCVP o RminiCHOP (dosis reducidas de los fármacos del esquema CHOP) son alternativas válidas para pacientes frágiles o de edad avanzada, al considerarse que los tratamientos estándar son probablemente

demasiado tóxicos y que la supervivencia esperada no justifica la administración de un tratamiento de alta eficacia [189,212,255].

Un estudio aleatorizado reciente [256] propuso la combinación de rituximab y lenalidomida, un inmunomodulador que actúa de forma sinérgica con rituximab al potenciar su toxicidad dependiente de monocitos y linfocitos NK [257] como alternativa a la IQT con rituximab. Este estudio no alcanzó su objetivo de superioridad, al ser ambas ramas muy similares (con probabilidades de SLP a 3 años de 77-78%). Hay otros estudios, aunque no comparativos, con lenalidomida en primera línea, en combinación con rituximab o con RCHOP y que han descrito buenos resultados [258–260].

En pacientes que han respondido al tratamiento de inducción, se han explorado opciones que intentan profundizar la respuesta y demorar la recaída/progresión. Estas estrategias no han demostrado claramente prolongar la SG, por lo que las más tóxicas (por ejemplo, el trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos [TAPH]) no se recomiendan, mientras que no hay consenso sobre si las opciones menos tóxicas (como el mantenimiento con rituximab) deben emplearse siempre, en algunos pacientes o no deben emplearse por norma general [149,218,240,244,261–268].

La estrategia post-inducción más frecuentemente empleada es el mantenimiento con el mismo anticuerpo monoclonal anti-CD20 empleado en la inducción, administrado cada 2 meses durante 2 años. El mantenimiento con rituximab ofrece un aumento clínicamente relevante en la SLP (mediana de SLP de 10.5 frente a 4.1 años, HR 0.61, 95% CI: 0.52 - 0.73 [265]) pero sin mejoría en la SG, por lo que algunos autores han cuestionado su administración de forma generalizada, particularmente después de una inducción de alta eficacia (RCHOP o rituximab-bendamustina). El re-tratamiento con rituximab en la recaída es igual de eficaz que el tratamiento continuo, con menor coste económico y, probablemente, menor toxicidad [266,267,269]. Aunque un estudio retrospectivo y un registro prospectivo sugirieron que la TH puede estar disminuida con el uso de mantenimiento, esto no se ha confirmado en el estudio aleatorizado con un largo seguimiento ni en un estudio aleatorizado en pacientes con baja carga tumoral tratados con rituximab o monitorización activa, aunque el seguimiento de este estudio era insuficiente al momento de la publicación [186,187,231,265]. No se dispone de un largo seguimiento de pacientes tratados con mantenimiento con obinutuzumab, pero la toxicidad del mantenimiento con este anticuerpo es superior a la de rituximab, particularmente en pacientes mayores de 70 años y tratados con bendamustina.

Una alternativa post-inducción menos empleada es la radioinmunoterapia con un isótopo radioactivo conjugado a un anticuerpo monoclonal. De las dos formulaciones aprobadas (ibritumomab conjugado con itrio 90 [Y90] y tositumomab con Iodo-131 [I131]), actualmente sólo la primera está comercializada. Aunque altamente eficaz y de

una sola dosis, la administración de estos tratamientos es compleja y precisa de un servicio de medicina nuclear [268,270–275]. El principal efecto secundario a corto plazo es la trombocitopenia, mientras que el principal efecto secundario a largo plazo, aunque infrecuente, son las neoplasias mieloides secundarias relacionadas con la terapia [268]. En un estudio comparativo entre mantenimiento con rituximab y consolidación con radioinmunoterapia en pacientes tratados con RCHOP y CHOP, respectivamente, la radioinmunoterapia ofreció mejor control de la enfermedad pero no una mejor SG, indicando que el beneficio en el control de la enfermedad probablemente es contrarrestado por la mayor toxicidad tardía [268]. Se espera la publicación de otro estudio que comparó mantenimiento con rituximab frente a radioinmunoterapia con Y90 tras una inducción con RCHOP [276].

El otro tratamiento post-consolidación es el TAPH. Múltiples estudios aleatorizados y un meta-análisis han concluido que este tratamiento mejora la SLP pero no la SG sobre los pacientes que no reciben este tratamiento [261,277–279], probablemente debido a la mayor mortalidad tóxica de este tratamiento y la posibilidad de emplear esta estrategia más adelante en el curso de la enfermedad. Dada la larga esperanza de vida de la mayoría de pacientes con LF, no se aconseja en primera línea un tratamiento que puede inducir este tipo de neoplasias, que tienen una alta mortalidad y no tienen un tratamiento satisfactorio.

La tabla 6 del anexo 1 muestra los datos de eficacia de las estrategias que se emplean en primera en LF.

1.4.2. Tratamiento de la recaída

El tratamiento de la recaída/progresión del LF es complejo dada la gran heterogeneidad clínica y la poca evidencia de alta calidad [280]. Sin embargo, la respuesta a los tratamientos de la recaída es peor que en la primera línea, con una SLP esperable 4-5 veces inferior [281,282]. Es importante biopsiar la lesión sugestiva de recaída para confirmar que: 1) se trata efectivamente de un linfoma y no de otra neoplasia secundaria, cuya incidencia está aumentada en pacientes con LF por la disfunción inmunitaria secundaria al propio LF y sus tratamientos [283–287]; y 2) no se trata de una TH, la cual precisa de un tratamiento distinto.

A pesar de la poca evidencia disponible, está claro que el tiempo libre de enfermedad es un factor determinante en la conducta terapéutica de la recaída, y que los pacientes con recaídas precoces deben entenderse de forma diferente a las recaídas tardías. Las recaídas precoces tienen alto riesgo de mortalidad precoz, por lo que tratamiento dentro de ensayos clínicos con estrategias terapéuticas prometedoras es generalmente la

mejor opción. Asistencialmente, hay acuerdo en una inducción con fármacos con distinto mecanismo de acción (CHOP para los pacientes previamente tratados con bendamustina y viceversa) y con empleo de obinutuzumab en pacientes tratados con rituximab en primera línea [288–290]. No hay evidencia al respecto del uso de anticuerpo monoclonal en pacientes tratados con obinutuzumab en primera línea, pero probablemente muchos profesionales optarían por incluirlo por su efecto sinérgico con la quimioterapia, particularmente en pacientes con remisiones de más de 6 meses. La combinación de rituximab y lenalidomida puede ser una buena opción clínica, aunque hay poca experiencia en pacientes con FTP [291,292].

La consolidación con TAPH para pacientes con FTP que obtienen una respuesta con un tratamiento de segunda línea es el estándar para pacientes candidatos a este tratamiento por edad y comorbilidad, aunque no se ha demostrado de forma prospectiva que esta opción sea claramente superior al tratamiento sin TAPH [196,263,293–301]. El TAPH se ha comparado en estudios retrospectivos con el trasplante alogénico de progenitores como consolidación de la primera recaída. Los estudios generalmente indican una SG similar con mayor muerte relacionada con la recaída en TAPH y mayor muerte por toxicidad en el trasplante alogénico, que además tiene afectación de la calidad de vida por la enfermedad del injerto contra el receptor. Ello hace que el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (siempre con acondicionamiento de intensidad reducida) suela reservarse para la recaída post-TAPH [297,301–303], aunque puede valorarse como primera opción para pacientes jóvenes con refractariedad o recaídas precoces, particularmente antes de los 12 meses [290,295,298,304–306]. Tras la segunda recaída, el beneficio del TAPH podría ser menor, por lo que el trasplante alogénico ofrecería mejores resultados, aunque no hay datos sólidos que confirmen esta idea y la evidencia es controvertida [294,297,307–309]. Si no se obtiene respuesta con la segunda línea estándar, hay que considerar estrategias no convencionales con fármacos dirigidos a dianas moleculares, como inhibidores de PI3K o lenalidomida.

Por el contrario, las recaídas tardías deben tratarse, por lo general, de forma menos intensiva, ya que evidencian que el linfoma es sensible a los tratamientos habituales. Sin embargo, el tipo e intensidad de tratamiento dependen de la forma de recaída. En recaídas con FLIPI de alto riesgo o con alta carga tumoral, un tratamiento con IQT estándar es la opción clínica habitual, aunque la combinación de rituximab y lenalidomida fue recientemente aprobada por la FDA para estos pacientes [291]. El TAPH puede considerarse para consolidar la respuesta en pacientes con más de una recaída [295,304]. Las recaídas localizadas pueden tratarse con radioterapia local, mientras que recaídas sistémicas de progresión lenta pueden tratarse con

inmunoterapia o con un tratamiento poco intensivo (como RCVP), o incluso con abstención terapéutica si el paciente tiene una baja carga tumoral.

1.4.3. Tratamiento de la transformación histológica

La aproximación terapéutica de la TH es la propia de un LDCGB o un linfoma B de alto grado, a pesar de las diferencias biológicas entre un LDCGB primario y uno secundario a un LF [68,85]. La primera opción terapéutica en caso de diagnóstico de LDCGB debe ser RCHOP. Si el diagnóstico de la TH es el de un linfoma B de alto grado con translocaciones de MYC y BCL2, el tratamiento estándar es un régimen más intensivo que RCHOP, como REPOCH con dosis ajustadas o regímenes similares a los utilizados en linfomas de tipo Burkitt [310]. Hay cierta controversia acerca del papel del TAPH en pacientes que obtienen una remisión completa (RC) con esta inducción, aunque la tendencia actual es a no consolidar la remisión, particularmente en el LDCGB [196,198,311]. En pacientes que ya han recibido tratamiento con RCHOP para el LF, el tratamiento estándar es un régimen basado en derivados del platino (por ejemplo, DHAP, GDP) y una consolidación con TAPH, de acuerdo con lo establecido para el LDCGB en recaída.

1.4.4. Supervivencia

La introducción de la inmunoterapia supuso un cambio fundamental en el tratamiento de los pacientes con LF, con mejoras en la supervivencia notables y consistentes [312–317]. En los últimos años, el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados con inmunoterapia ya es suficiente para evaluar la SG y causas de muerte. Los estudios con largo seguimiento publicados hasta la fecha coinciden en una probabilidad de SG a 10 años de alrededor de 75% (Tabla 7 del anexo 1 [188,189,205,212,265,268,281,318]), independientemente del régimen empleado.

El propio linfoma es la causa de muerte del 55-60% de los pacientes con LF. Sorprendentemente, estas proporciones son parecidas a estudios con tratamientos antiguos. La TH constituye algo más del 50% de las muertes por linfoma, y focos de TH son muy habituales en la autopsia de pacientes con LF. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes muere por otras causas, incluyendo, particularmente, toxicidad por los tratamientos a corto y largo plazo [103,147,183,188,189,205,237,268,318–320]. Un análisis del registro SEER-Medicare indicó que la mortalidad a 5 años de los pacientes con LF mayores de 65 años fue del 38%, 22% debido a linfoma y 16% por

otras causas, aunque la proporción de muerte por otras causas aumentaba con la edad [321]. En línea con estos datos, dos grandes cohortes de pacientes no seleccionados con LF (con una mediana de edad de 59 años) constataron que la muerte por linfoma fue 3 veces más frecuente que la muerte por otras causas [318]. Es relevante remarcar que en pacientes con FLIPI de bajo riesgo y en aquellos libres de evento a los 2 años, la incidencia de muerte por linfoma y por otras causas fue similar.

En conclusión, se dispone de múltiples opciones de tratamiento de alta eficacia para el LF con alta carga tumoral. La SG a 10 años es del 75%, lo que supone un gran aumento respecto a lo esperable hace años. La evidencia para el tratamiento de segunda línea es poca y hay opciones de intensidad muy variable que deben emplearse en función del curso clínico del paciente, con estrategias más agresivas (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos) principalmente para pacientes con FTP.

2. HIPÓTESIS

1.- La refractariedad al tratamiento de primera línea con inmunoterapia se asocia a una disminución de la SG en los pacientes con LF.

2.- La refractariedad se asocia a factores clínico-biológicos de impacto adverso sobre la SG, incluyendo el FLIPI, m7FLIPI y mutaciones de TP53.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Analizar el impacto de la refractariedad sobre la SG y la TH.

3.2. Objetivos secundarios

Determinar la prevalencia de refractariedad (definido como progresión o recaída a los 6 meses de la revaloración tras la inducción) a la IQT de primera línea en pacientes con LF de nuevo diagnóstico.

Investigar la relación entre las características clínicas y analíticas basales con la refractariedad al tratamiento con IQT.

Estudiar el perfil mutacional y el m7FLIPI de los pacientes refractarios a la primera línea.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Primer trabajo

Para dar respuesta a la hipótesis 1 y a los objetivos 1-3 se seleccionaron de forma retrospectiva los pacientes con LF de grado histológico 1-3a, diagnosticados en estadio II-IV, y tratados entre 2002 y 2014 en 4 instituciones españolas (ICO-HUGTiP, ICO-Hospital Duran i Reynals, Hospital de Cabueñes y Hospital Universitario de Salamanca). Los datos clínicos se recogieron de forma confidencial y anonimizada mediante una base de datos de Microsoft Excel con variables pre-establecidas. Las variables recogidas incluyeron datos demográficos (edad, sexo), clínicos (ECOG PS, signos B, estadio, FLIPI, FLIPI2) y analíticos (hemoglobina, plaquetas, LDH, B2M, grado histológico); datos referentes al tratamiento de primera y segunda línea de tratamiento (regímenes, fechas, respuesta); fechas evolutivas relevantes (tiempo a la recaída, fecha de transformación histológica, fecha de muerte o última visita).

4.1.1. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación (CEI) del HUGTiP (REF. CEI PI-16-031)

4.1.2. Definiciones y estadística

Los pacientes se agruparon en función de su respuesta al tratamiento con IQT: refractarios, definido como progresión o recaída en menos de 6 meses de la revaloración post inducción, y sensibles.

Se cuantificó la prevalencia de la refractariedad mediante un análisis de frecuencias. Se analizó la asociación entre la refractariedad y las variables demográficas, clínicas y analíticas recogidas mediante pruebas de ji al cuadrado o test exacto de Fisher (variables cualitativas) y mediante pruebas de comparación de medianas (variables cuantitativas). Las variables con una asociación significativa (con un valor $p < 0.05$) se incluyeron en un modelo de riesgos proporcionales de Cox para su análisis multivariante.

Se analizó la relación entre la refractariedad y la SG mediante un test de log-rank. Dado que la variable refractariedad no está definida al inicio del estudio, se empleó un análisis "landmark" según el cual el punto de inicio de la comparación mediante log-rank fue el del momento en el que se define el estado de la variable refractariedad (es decir, al momento de la progresión/recaída en los pacientes refractarios y a los 6 meses tras la

revaloración tras la inducción en los pacientes no refractarios). La refractariedad se incluyó en un análisis multivariante (nuevamente en un modelo de riesgos proporcionales de Cox) con las otras variables asociadas con la SG ($p < 0.05$) en el análisis univariante.

La TH se definió como demostrada por biopsia o por sospecha clínica (progresión clínica rápida con datos analíticos y/o radiológicos compatibles). Se analizó la correlación entre la refractariedad y la TH mediante un análisis de incidencia acumulada, teniendo en cuenta el riesgo competitivo de muerte sin TH (nuevamente con los parámetros de los análisis "landmark").

Finalmente, se analizó la asociación entre la refractariedad a la primera línea y refractariedad a la segunda línea, ambas como variables cualitativas, con el test exacto de Fisher.

4.2. Segundo trabajo

Para dar respuesta a la hipótesis 2 y al objetivo 4 se seleccionaron los pacientes refractarios al tratamiento con IQT del HUGTiP y del Hospital de Bellvitge del primer estudio con tejido ganglionar disponible (en parafina). Se seleccionaron, además, pacientes pareados por edad (\pm 2 años), sexo y puntuación de FLIPI para aquellos pacientes refractarios que los tenían.

Se diseñó un panel de genes con potencial valor pronóstico en base a la evidencia disponible al momento del diseño del estudio.

Los genes (y exones, cuando la secuenciación de todo el gen no fuera necesaria en base a estudios previos) seleccionados fueron: TP53 (exones 5 a 8), los 7 genes incluidos en el índice pronóstico M7FLIPI (EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11, EZH2 [exones 16-18], ARID1A, MEF2B) y otros 9 genes que se había descrito previamente que podían estar asociados a progresión precoz o TH (IRF8, SGK1, GNA13, EBF1, PIM1, SOCS1, FAS, BTG1, XBP1, B2M). El panel empleado se diseñó con la aplicación TruSeq Custom Amplicon Low Input del programa DesignStudio (Illumina, San Diego, CA, USA) y cubría el 98% de los 17 genes.

Para el procesamiento de la muestra se siguieron procedimientos estándar. Se extrajo ADN del ganglio parafinado mediante un kit de purificación (Maxwell® 16 FFPE Tissue LEV ADN Purification Kit, cat. #AS1130, Promega Corporation, WI, USA). Se cuantificó el ADN con QuantiFluor® ONE dsDNA System (Promega Corporation, WI, USA).

Las librerías se indexaron y secuenciaron con un MiSeq (Illumina). Cada muestra se procesó y se estudió en dos ocasiones para disminuir los falsos positivos.

Para el análisis de las muestras se empleó el programa Illumina Variant Studio 3.0 (Illumina). Se aceptaron las variantes que cumplían las siguientes condiciones:

- 1) Detectadas en las dos librerías
- 2) No intrónicas
- 3) No sinónimas
- 4) No sugestiva de artefacto técnico
- 5) Frecuencia en población sana (MAF) < 1% (según la base ExAC)
- 6) Mínimos de profundidad de lectura y número de lecturas de la variante (sumando ambas librerías)
 - a. Si la variante ya estaba previamente descrita: Profundidad de lectura > 500 y número de lecturas > 25
 - b. Si la variante no estaba previamente descrita: Profundidad de lectura > 1000 y número de lecturas > 25

4.2.1. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el CEI del HUGTiP (REF CEI PI-16-101)

5. RESULTADOS

5.1. Primer trabajo: Refractariedad a la IQT en LF: Factores predictivos e impacto sobre la supervivencia

Se incluyeron 343 pacientes de los 4 centros mencionados con una mediana de edad de 58 años (extremos 22-85), de los cuales un 52% eran mujeres. El FLIPI era de alto riesgo en el 46% de pacientes. La mayoría de pacientes (78%) recibieron tratamiento con RCHOP. La Tabla 1 muestra las características basales y el tratamiento de la cohorte.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con LF incluidos en el primer estudio de la presente tesis

		Todos los pacientes (n=343)	Sensibles a la IQT (n=290)	Refractarios a la IQT (n=53)	p
Varones, n (%)		163/343 (48)	132/290 (46)	31/53 (59)	0.082
Edad (años), mediana (extremos)		58 (22 - 85)	58 (22 - 85)	62 (40 - 84)	0.096
Edad ≤60 años, n (%)		191/343 (56)	166/290 (57)	25/53 (47)	0.175
Signos B, n (%)		80/331 (24)	53/282 (19)	27/49 (55)	<0.001
Afectación extraganglionar, n (%)		217/339 (64)	178/286 (62)	39/53 (74)	0.114
ECOG PS<2, n (%)		268/308 (87)	238/262 (91)	30/46 (65)	<0.001
Afectación medular, n (%)		193/330 (59)	161/279 (58)	32/51 (63)	0.502
Estadio Ann-Arbor, n (%)	II	43/341 (13)	43/288 (15)	0	0.003
	III-IV	298/341 (87)	245/288 (85)	53/53 (100)	
Áreas ganglionares afectas ≥5, n (%)		159/278 (57)	128/236 (54)	31/42 (74)	0.018
Diámetro de la mayor lesión >6cm, n (%)		121/298 (41)	97/250 (39)	24/48 (50)	0.148
Esplenomegalia, n (%)		79/313 (25)	59/265 (22)	20/48 (42)	0.004

		Todos los pacientes (n=343)	Sensibles a la IQT (n=290)	Refractarios a la IQT (n=53)	p
Hepatomegalia, n (%)		22/313 (7)	13/265 (5)	9/48 (19)	0.002
B2M sérica elevada, n (%)		170/297 (57)	133/254 (52)	37/43 (86)	<0.001
LDH sérica elevada, n (%)		98/308 (32)	72/264 (27)	26/44 (59)	<0.001
Riesgo FLIPI, n (%)	Bajo	67/301 (22)	66/260 (25)	1/41 (2)	<0.001
	Intermedio	96/301 (32)	88/260 (34)	8/41 (20)	
	Alto	138/301 (46)	106/260 (41)	32/41 (78)	
Riesgo FLIPI2, n (%)	Bajo	29/287 (10)	28/247 (11)	1/40 (3)	<0.001
	Intermedio	147/287 (51)	137/247 (56)	10/40 (25)	
	Alto	111/287 (39)	82/247 (33)	29/40 (72)	
Grado histológico, n (%)	1	123/323 (38)	107/275 (39)	16/48 (33)	0.633
	2	128/323 (40)	109/275 (40)	19/48 (40)	
	3a	72/323 (22)	59/275 (21)	13/48 (27)	
Hemoglobina (g/L), mediana (extremos)		131 (70.1 - 170)	131 (71 - 170)	120.5 (70.1 - 156)	0.053
Hemoglobina <120 g/L, n (%)		72/315 (23)	53/271 (20)	19/44 (43)	0.001
Leucocitos (x10⁹/L), mediana (extremos)		6.6 (1.6 - 141.7)	6.6 (1.6 - 141.7)	7.7 (3.3 - 61.9)	0.031
Linfocitos (x10⁹/L), mediana (extremos)		1.6 (0.2 - 366)	1.5 (0.2 - 138)	1.7 (0.4 - 366)	0.581
Plaquetas (x10⁹/L), mediana (extremos)		215 (11 - 478)	217.5 (11 - 469)	196.7 (43 - 478)	0.145
Mediana de seguimiento, mediana (extremos)		4 (0.1 - 12.9)	4.1 (0.1 - 12.9)	3.1 (0.5 - 11.3)	-
Tratamiento, n (%)	RCHOP	268/343 (78)	228/290 (79)	40/53 (75)	0.016
	RCVP	44/343 (13)	32/290 (11)	12/53 (23)	
	RFLU/BEND	31/343 (9)	30/290 (10)	1/53 (2)	

La tasa de respuestas globales fue del 93%. Cincuenta y tres pacientes, el 15% de la cohorte, fueron refractarios a IQT, incluyendo los 23 pacientes que no respondieron, 21 que progresaron después de una tras respuesta parcial y 16 que recayeron después de una RC.

La Tabla 1 muestra las variables correlacionadas con refractariedad en el análisis univariante. En general, correspondieron a las variables habitualmente asociadas a mal pronóstico.

En el análisis multivariante, el FLIPI, la B2M y la presencia de signos B fueron las variables asociadas a la refractariedad de forma independiente (Tabla 2a). Dado que el FLIPI es una variable compuesta, se llevó a cabo un análisis multivariante sin él. En este análisis, la LDH sérica elevada y la presencia de signos B fueron las variables independientemente asociadas a la refractariedad (Tabla 2b).

Tabla 2. Análisis multivariante para la refractariedad a la IQT, incluyendo (9a) y excluyendo (9b) el FLIPI.

2a

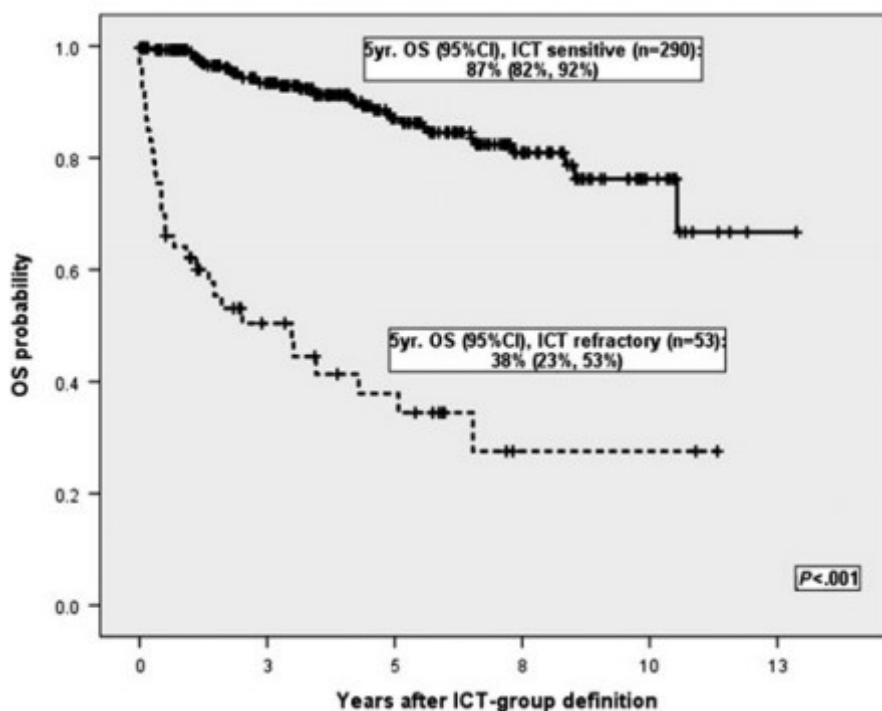
Variable	Referencia	Razón de probabilidad (IC95%)	p
Riesgo FLIPI	Bajo-intermedio	2.7 (1.1, 6.6)	0.029
Signos B	No	3.9 (1.8, 8.6)	0.001
B2M sérica	Normal	3.9 (1.3, 12.1)	0.018

2b

Variable	Referencia	Razón de probabilidad (IC95%)	p
Signos B	No	4.7 (2.3, 9.6)	<0.001
LDH	Normal	2.4 (1.2, 4.8)	0.019

Con una mediana de seguimiento de 4 años, la SG fue superior en los pacientes no refractarios, con una probabilidad de estar vivo a los 5 años del 38% (IC95%: 23-53%) en el grupo de pacientes refractarios frente a 87% (82-92%) en el de sensibles (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con LF en base a la refractariedad a la primera línea de IQT



Un análisis multivariante con los factores asociados a la SG mostró que la refractariedad se asociaba a una menor SG de forma independiente. El FLIPI y la B2M también se asociaron a la SG en este análisis (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis multivariante para la refractariedad a la IQT, incluyendo (3a) y excluyendo (3b) el FLIPI.

3a

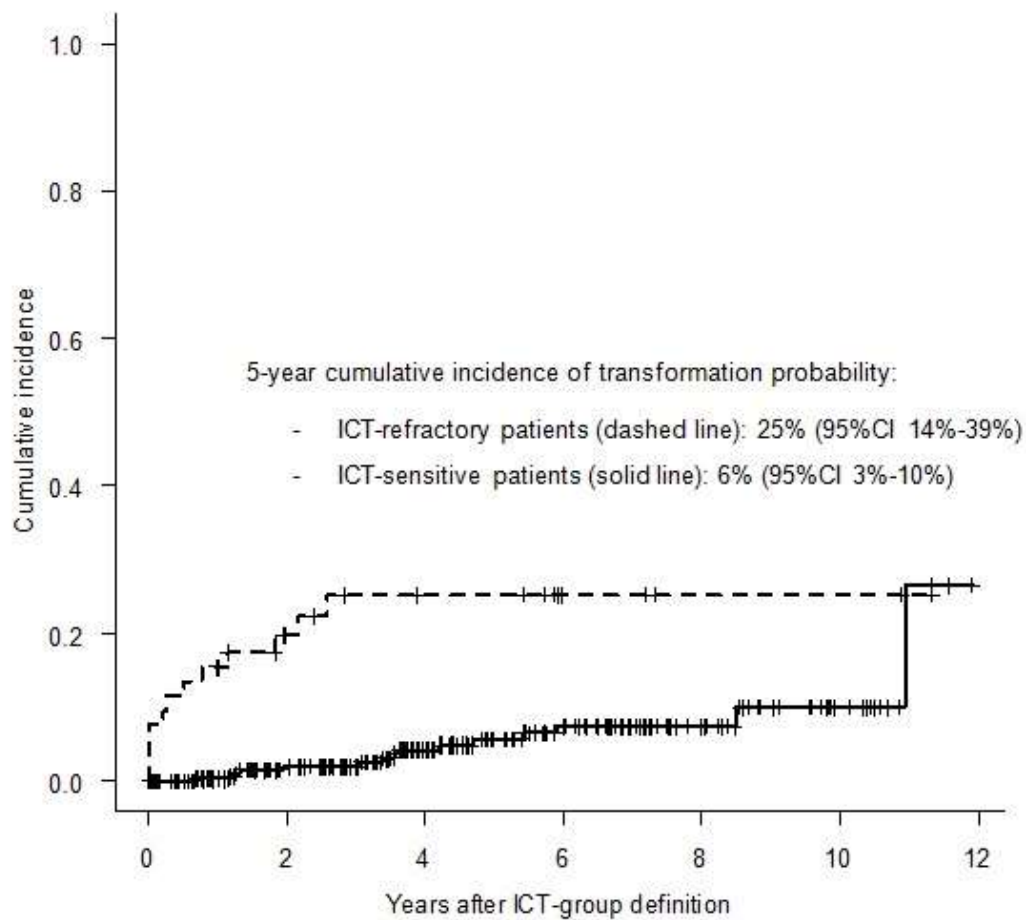
Variable	Referencia	Razón de probabilidad (IC95%)	p
Grado histológico	1	frente a 2	0.039
		frente a 3	
B2M sérica	Normal	3.5 (1.4, 8.9)	0.008
Refractariedad	No refractario	6.2 (3.3, 11.7)	<0.001
Riesgo FLIPI	Bajo-intermedio	2.2 (1.1, 4.3)	0.023

3b

Variable	Referencia	Razón de probabilidad (IC95%)	p
Edad	≤60a	2.4 (1.3, 4.5)	0.004
B2M sérica	Normal	2.9 (1.1, 7.5)	0.025
LDH sérica	Normal	2.1 (1.1, 3.8)	0.02
Refractariedad	No refractario	6.9 (3.7, 13)	<0.001

En el momento del análisis, 28 pacientes habían sido diagnosticados de TH, por sospecha clínica (n=7) o por biopsia (n=21). La incidencia acumulada de TH a 5 años fue del 25% (14%-39%) en pacientes refractarios frente a 6% (3%-10%) en pacientes no refractarios (Figura 2). La incidencia acumulada de TH demostrada por biopsia fue del 16% (7%-28%) a 5 años en pacientes refractarios frente al 5% (3%-8%) en pacientes no refractarios.

Figura 2. Incidencia de TH en pacientes con LF en base a la refractariedad a la primera línea de tratamiento con IQT



La refractariedad a la IQT de primera línea se asoció a una mayor frecuencia de refractariedad a la segunda línea. De los 33 pacientes refractarios que recibieron tratamiento activo para LF (es decir, tras excluir los pacientes tratados con intención paliativa o para una TH), 16 (48%) fueron refractarios a la segunda línea. Contrariamente, de los 57 pacientes sensibles a la IQT que recibieron tratamiento de segunda línea, 13 (23%) fueron refractarios.

5.2. Segundo trabajo: M7FLIPI y secuenciación dirigida en LF de alto riesgo

Se dispuso de material diagnóstico de 25 de los 53 pacientes refractarios. Para 10 de ellos se encontró un paciente de igual puntuación de FLIPI, sexo y edad (+/- 2 años). Las características de esta cohorte de pacientes están en la Tabla 4. Aunque el FLIPI era de alto riesgo en un porcentaje similar de pacientes (por diseño), el FLIPI2 fue más frecuentemente de alto riesgo en los pacientes refractarios. Predeciblemente, la SG fue inferior en los pacientes refractarios.

Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el estudio de análisis de mutaciones.

	Refractarios (n=25)	No refractarios (n=10)	Toda la serie (n=35)	p
Edad (RIC)	59 (51-69)	63 (52-73)	62 (52-72)	0.77
Mujeres, n (%)	11 (44)	7 (70)	18 (51)	0.44
FLIPI de alto riesgo, n (%)	19/22 (86)	8/10 (80)	27/32 (84)	0.61
FLIPI2 de alto riesgo, n (%)	12/19 (63)	2/10 (20)	14/29 (48)	0.02
m7FLIPI de alto riesgo, n (%)	10/22 (45)	2/10 (20)	12/32 (38)	0.25
POD24-PI de alto riesgo, n (%)	17/22 (77)	8/10 (80)	25/32 (78)	1
SG a 3 años (IC 95%)	44 (23 – 63)	86 (33-98)	54 (35-70)	0.014
Número de mutaciones, n (RIC)	2 (0-3)	0 (0-0)	1 (0-3)	0.03

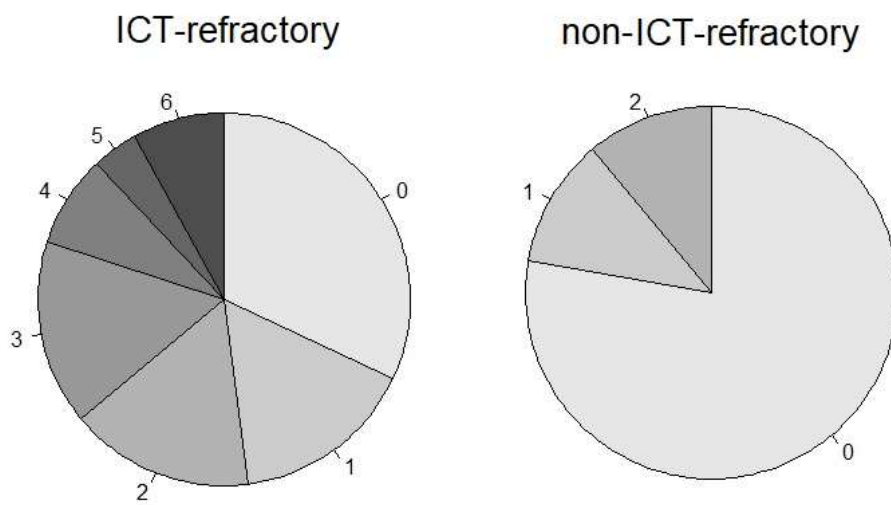
En cuanto al estudio genético, se detectaron 73 variantes (62 SNP y 11 inserciones/deleciones) en los 18 genes y entre los 35 pacientes. La profundidad mediana de lectura y la profundidad mediana de lectura de las variantes fue de 1999 (rango intercuartílico [RIC] 1187-2845) y 187 (RIC 124-477), respectivamente. La frecuencia alélica mediana de la variante fue de 11.4% (RIC 4.8-30.3). Los genes más frecuentemente mutados fueron CREBBP (n=11, 31% de la cohorte), EP300 (n=10, 29%) y ARID1A (n=9, 26%). La Tabla 5 muestra el porcentaje de pacientes en los que

se encontró cada mutación. El número mediano de mutaciones fue de 1 (RIC 0-3) y fue superior en los pacientes refractarios (Figura 3). EP300 estaba más frecuentemente mutado en el grupo de refractarios. El M7FLIPI y el POD24-PI fueron de alto riesgo en 12/32 (38%) y 25/32 (78%), sin diferencias entre grupos.

Tabla 5. Mutaciones en los pacientes refractarios y no refractarios

	Refractarios (n=25, %)	No refractarios (n=10, %)	p
CREBBP	9 (36)	2 (20)	0.45
EP300	10 (40)	0	0.03
ARID1A	9 (36)	0	0.07
IRF8	3 (12)	1 (10)	--
EZH2	3 (12)	1 (10)	
SOCS1	2 (8)	1 (10)	
SGK1	2 (8)	0	
EBF1	2 (8)	0	
FAS	2 (8)	0	
TP53	2 (8)	0	
XBP1	1 (4)	0	
MEF2B	0	1 (10)	
PIM1	0	1 (10)	
CARD11	1 (4)	0	
BTG1	0	1 (10)	
GNA13	1 (4)	0	
FOXO1	1 (4)	0	
B2M	0 (0)	0	

Figura 3. Número de mutaciones en pacientes refractarios y no refractarios a la IQT



6. DISCUSIÓN

Los dos trabajos presentados ponen de manifiesto que 1) la refractariedad a la IQT es una situación clínica de incidencia moderada; 2) se asocia a variables con impacto pronóstico establecido, como el mal estado general, los signos B, los subrogados de alta carga tumoral y los índices pronósticos empleados habitualmente en el LF; 3) tiene un claro impacto pronóstico adverso; y 4) los estudios de secuenciación dirigidos antes del tratamiento no parecen ser capaces de capturar claramente esta población.

6.1. Fracaso terapéutico precoz. Definición e impacto pronóstico

En los pocos años desde la concepción del primer trabajo, el FTP con IQT de primera línea, ya sea como refractariedad, POD24 (recaída/progresión a los 2 años del diagnóstico), o ausencia de remisión completa a los 30 meses (CR30), se ha convertido en uno de los factores pronósticos más relevantes en LF por la magnitud de su efecto. Esta situación clínica, que ocurre en el 15-25% de pacientes [107,210,322,323], ofrece unas razones de riesgo de mortalidad superiores a 5 en análisis multivariados, es decir, tras corregir por otras variables de riesgo que se asocian al FTP [210,322]. Los pacientes con LF libres de enfermedad a 1 año del diagnóstico tienen una SG esperada similar a la de la población general, en contraposición a los que no están libres de enfermedad, que tienen una mortalidad 3-8 veces superior a la esperada. El subgrupo de pacientes tratados con IQT que no están libres de enfermedad al año del diagnóstico tiene una mortalidad 17-19 veces superior a la esperada [324].

El punto de corte ideal para establecer el concepto de FTP no está claro. En el estudio del NLCS [210], los autores propusieron 2 años desde el diagnóstico, pero el estudio de Maurer y colaboradores [324] parece indicar que la recaída anterior al año es la de verdadero mal pronóstico, lo que se confirmó en la serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center [325]. Un subanálisis reciente del estudio GALLIUM demuestra que, de los puntos de corte examinados, los 6 meses es el punto de corte con mayor diferencia entre las curvas de supervivencia, y que los pacientes con recaída/progresión a menos de 6 meses del diagnóstico tienen una mortalidad muy superior a los que recaen entre los 6-24 meses del mismo [326], lo que está en consonancia con un estudio

retrospectivo [300]. En cualquier caso, parece evidente que la búsqueda de un punto de corte ideal no tiene una respuesta clara ya que el riesgo de muerte probablemente se correlacione de forma continua con el tiempo en remisión, por lo menos en los primeros años, acarreado la ausencia de respuesta a la IQT el peor pronóstico. Sin embargo, el punto de corte consensuado es importante por dos motivos principales: 1) será empleado como criterio de inclusión para ensayos clínicos en segunda línea que darán indicaciones específicas a nuevos fármacos; y 2) será empleado en investigación traslacional como definición de paciente de alto riesgo. Y parece que el concepto de POD24 se está imponiendo, aun siendo incierto que sea el idóneo ya que en los últimos años, los análisis de biomarcadores determinan de forma habitual no solo el impacto sobre la SLP o SG sino también su correlación con la POD24 [73,107,124,150,327,328]. La magnitud del impacto pronóstico adverso de la FTP ha sido cuestionada recientemente. Por un lado, hay datos recientes que sugieren que la estadificación mediante PET disminuye el impacto adverso de la progresión precoz, ostensiblemente por la detección al diagnóstico de la TH subyacente. Paralelamente, el impacto pronóstico de la FTP en ausencia de TH a la progresión podría ser menor al descrito en los estudios iniciales, lo que pondría en duda la necesidad de tratamientos experimentales o de alta intensidad en todos los pacientes con FTP [325,329]. En los próximos años se dispondrá de estudios prospectivos que determinaran si hay un subgrupo definible de pacientes con buen pronóstico a pesar de FTP.

6.2. Variables clínicas y analíticas asociadas a refractariedad y supervivencia

Las variables clínicas y analíticas que se emplean habitualmente para predecir SLP y SG en LF, particularmente las variables subrogadas de una mayor carga tumoral (estadio clínico, hemoglobina baja, B2M), o de una mayor agresividad clínica o incluso la coexistencia de un componente de linfoma de alto grado (LDH sérica elevada, presencia de signos B o ECOG PS alto), parecen ser también las que predicen FTP. Por lo tanto, los índices pronósticos empleados, que se basan en combinaciones de estas variables, también predicen FTP. Estos hallazgos son esperables. En este sentido, la consistencia entre los estudios en las variables predictivas de FTP, independientemente de la definición empleada, es destacable.

Desde un punto de vista clínico, el empleo de índices pronósticos es fundamental para definir el grupo pronóstico del paciente, aunque por ahora la información que ofrecen a cada paciente de forma individual es limitada. El FLIPI sigue siendo el más empleado, aunque el FLIPI2 parece ser más selectivo tanto con los pacientes de alto como los de bajo riesgo y es más fácil de calcular, puesto que las áreas ganglionares afectas es un parámetro menos reproducible en la práctica clínica habitual [93,94,107]. Es de interés que en la cohorte de pacientes refractarios de nuestro segundo estudio, el 86% de pacientes mostraron un FLIPI de alto riesgo, mientras que sólo el 50% tuvieron un FLIPI2 de alto riesgo, lo que parecería confirmar que éste es más selectivo con los pacientes de alto riesgo [330]. Más recientemente, se ha propuesto el FLEX (Follicular lymphoma evaluation index) [111], un índice de alta complejidad derivado con pacientes tratados en el ensayo GALLIUM. Incluye 9 variables, 2 de las cuales pueden no estar disponibles o ser de fácil acceso en la práctica clínica. Finalmente, también se dispone del PRIMA-PI [107], el índice más sencillo (sólo incluye la B2M y la afectación de medula ósea) y que ya ha sido validado y comparado, favorablemente, con el FLIPI y el FLIPI2 [113]. El parámetro con mayor peso en el PRIMA-PI es la B2M, que ya está bien establecida como parámetro pronóstico en LF [93,106], y que en nuestro estudio clínico fue predictor tanto de refractariedad como de SG independientemente de ella. Por todo ello, este parámetro analítico parece fundamental en un primer cribado del riesgo del paciente.

Sin embargo, también parece claro que las variables clínicas, analíticas y radiológicas son en gran parte producto de la biología de la enfermedad y, por lo tanto, no está claro si aportan valor pronóstico añadido. En este sentido, Qu y colaboradores [73] describieron que el impacto pronóstico de las variables clínicas disminuye o desaparece si se tienen en cuenta las lesiones detectadas en matrices de hibridación genómica comparativa. Es lógico pensar que de cuantos más datos biológicos se disponga, menos relevancia pronóstica independiente tendrán las variables clínicas y analíticas.

6.3. Tratamiento de los pacientes con fracaso terapéutico precoz

Hay pocos datos sólidos al respecto del mejor tratamiento de los pacientes con FTP. En vista de la SG de estos pacientes, es evidente que las estrategias habituales ofrecen resultados subóptimos. Primeramente, la incidencia de TH en pacientes con LF

refractario (hasta 25% a 5 años en nuestro estudio) enfatiza la importancia de la biopsia de tejido en el momento de la recaída/progresión para descartar la presencia de un linfoma de alto grado, que cambia la aproximación terapéutica. Estos resultados están en línea con otras series, en particular con un estudio reciente que describió que un 76% de pacientes con progresión precoz tras primera línea con rituximab-bendamustina y mantenimiento con rituximab presentaron una TH [331].

Nuestro estudio confirma, además, que la respuesta a la segunda línea para el LF (en ausencia de TH) es inferior en estos pacientes y, de hecho, datos no publicados de esta misma serie establecen una clara correlación entre la ausencia de respuesta a la segunda línea y una peor SG. Sin embargo, a falta de datos que documenten una opción mejor, la segunda línea con IQT sigue siendo la estándar (con una quimioterapia distinta a la primera línea y con obinutuzumab como anticuerpo monoclonal) [218,219,289]. Fuera de ensayo clínico, la consolidación con TAPH es parte del tratamiento recomendado para pacientes candidatos a esta estrategia [295,304]. Los estudios que han analizado la práctica clínica, incluyendo nuestra serie, han demostrado que es una estrategia poco empleada [282,293], al menos durante el período de estos estudios retrospectivos, lo que es probable que haya cambiado con la conciencia actual del pronóstico adverso de los pacientes con FTP. De todos modos, es importante destacar que no hay datos prospectivos acerca del beneficio del TAPH en estos pacientes, particularmente si se tiene en cuenta el sesgo potencial de los estudios retrospectivos (los pacientes que reciben un TAPH tienen mejores características clínicas puesto que han respondido al tratamiento de segunda línea, han podido movilizar los progenitores hematopoyéticos y han sido considerados candidatos a este tratamiento por su equipo médico) [293,300]. También se han descrito buenos resultados con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, ya que el LF es sensible al efecto injerto contra linfoma, pero es muy tóxico y hay muy poca evidencia prospectiva, por lo que también puede haber un sesgo de selección de pacientes [305].

Los fármacos dirigidos a dianas intracelulares serán una parte esencial del tratamiento de estos pacientes en el futuro inmediato [332]. Lenalidomida y los inhibidores de PI3K, ya aprobados para LF con diferentes indicaciones, serán importantes. En este sentido, el ensayo clínico S1608 (NCT03269669) es un estudio fase 2 del grupo SWOG que pretende dar respuesta a la pregunta del mejor tratamiento para los pacientes con FTP (IQT con obinutuzumab, obinutuzumab con un inhibidor de PI3K u obinutuzumab con lenalidomida). Este ensayo, actualmente en marcha, incluye pacientes con recaída o progresión a menos de 2 años del fin del tratamiento de inducción de primera línea y en los que se documente de forma fiable la ausencia de TH.

6.4. Detección pre-tratamiento del fracaso terapéutico precoz y transformación histológica y adaptación del tratamiento al riesgo del paciente

Dos de las cuestiones centrales, aunque parcialmente relacionadas, en la investigación traslacional en el LF para los próximos años serán: 1) la predicción pre-tratamiento precisa y fiable de los pacientes con alta mortalidad debida al linfoma, incluyendo los pacientes con FTP y TH; y 2) la detección pre-tratamiento de los subgrupos de pacientes que se pueden beneficiar de forma preferencial de un tratamiento o estrategia terapéutica.

Aunque puedan quedar dudas sobre el punto de corte ideal, el FTP parece un marcador subrogado fiable de SG en LF. Esto permitirá delinear una población relativamente homogénea y comparable entre diferentes estudios para analizar nuevos biomarcadores y separar un grupo de enfermos de alta mortalidad relacionada con el linfoma para quienes se necesitan nuevas estrategias terapéuticas, de un grupo que ya tiene una expectativa de vida similar a la población general para el cual las estrategias actuales son altamente eficaces. Los nuevos biomarcadores ayudarán a distinguir mejor entre estas dos poblaciones para poder ofrecer estrategias de intensidad y mecanismos de acción apropiados al riesgo del paciente.

De forma similar, otro objetivo fundamental de los nuevos biomarcadores será definir pacientes que se beneficien particularmente de ciertos tratamientos. Hasta el momento, probablemente debido al poco conocimiento de la biología del LF del que se disponía y por el mecanismo de acción no dirigido de la mayoría de los tratamientos, muchos de los biomarcadores conocidos tenían unas características pronósticas (se correlacionaban con la supervivencia) pero no eran (o eran poco) predictivas (la correlación con la supervivencia no era dependiente del tratamiento) [333]. El valor predictivo de numerosos biomarcadores en otras neoplasias hematológicas está bien documentado, e.g., alteraciones de TP53 en LLC, particularmente en pacientes tratados con IQT, o el gen de fusión BCR-ABL en leucemia aguda linfoblástica en pacientes tratados con inhibidores de tirosinasa. El conocimiento de la biología del LF adquirido en los últimos años junto con el desarrollo de numerosas moléculas dirigidas a las

lesiones moleculares del LF hace pensar que en los próximos años también se dispondrá de biomarcadores predictivos en el LF, ya sean no los descritos actualmente, o validaciones prospectivas de hallazgos preliminares ya publicados. En los últimos años ya hay publicaciones en las que se empiezan a plantear los tratamientos adaptados al riesgo en base a los biomarcadores disponibles [264,334].

Las variables clínicas no son suficientemente precisas para identificar antes del tratamiento los pacientes que sufrirán FTP o TH. Los índices clínico-analíticos suelen categorizar un 35-50% (46% en nuestro estudio) de los pacientes como de alto riesgo [107,111,113], lo que claramente sobreestima el riesgo real de los pacientes. Estos índices tienen una sensibilidad buena (aunque no óptima) y un valor predictivo positivo y precisión bajas [107,326]. El m7FLIPI aportó una mejora en la especificidad, pero con una precisión aún subóptima [327]. Paralelamente, Kridel y colaboradores [71] confirmaron la heterogeneidad del LF en cuanto a mutaciones genéticas. Estos autores vieron que tanto los pacientes con progresión precoz de LF como los que sufren TH no tienen mutaciones genéticas que ayuden a predecir de forma fiable su curso clínico. En este contexto, nuestro estudio, que incluyó pacientes refractarios, es decir, del mayor riesgo, está en la línea de los datos publicados e indica que la secuenciación no detecta de forma fiable los pacientes refractarios. Aun así, nuestro estudio sugiere que la mutación de EP300 podría ser un marcador específico, aunque insensible, de refractariedad [330]. Esto estaría en línea con el m7FLIPI, que da a EP300 el mayor pronóstico adverso de todos los genes, y con un estudio reciente que describió un tiempo al fracaso terapéutico (*time to treatment failure*) inferior en pacientes con mutación de EP300 tratados con rituximab con o sin interferón (1.1 frente a 4.1 años en pacientes con tumores con la variante no mutada de EP300 [48,147]). Por el contrario, en el trabajo de Kridel y colaboradores [71], la diferencia en el estado mutacional de EP300 entre pacientes con progresión precoz y tardía no llegó a ser significativa. Futuros estudios tendrán que aclarar si la detección de mutaciones de EP300, que parecen tener un valor pronóstico, puede tener también un valor terapéutico, ya sea a través de la intensificación del tratamiento estándar o la agregación al tratamiento de fármacos dirigidos a dianas moleculares, como serían los inhibidores de las deacetilasas de histona [335].

El uso de perfiles de expresión génica es otro concepto que parece relevante para predecir el curso clínico del paciente. Los resultados del estudio de Huet y colaboradores [151] sugieren, de forma análoga al m7FLIPI, que el estudio de la expresión génica tiene un valor pronóstico, aunque limitado. Más recientemente, Silva y colaboradores [336] han confirmado que la combinación de estas dos escalas ofrece un modelo pronóstico más preciso en la selección de los pacientes de alto y bajo riesgo. De hecho, si se

confirman estos resultados, el riesgo de estos dos grupos (alto y bajo riesgo) los hace buenos candidatos para ensayos clínicos, los pacientes de alto riesgo (con una SLP a los 12 meses del diagnóstico cercana al 50%) con estrategias alternativas al tratamiento estándar, y los de bajo riesgo (con una SLP a los 5 años del diagnóstico superior al 80%) con estrategias de desintensificación del tratamiento. Es relevante que una comunicación reciente indicó que la firma de expresión propuesta por Huet y colaboradores [151] como de mal pronóstico en pacientes tratados principalmente con RCHOP se asoció a buen pronóstico en pacientes tratados con bendamustina [337].

El estudio de la expresión génica también se ha empleado para predecir la incidencia de TH en función de varias firmas génicas relacionadas con componentes de la vía de NF- κ B. En pacientes tratados con inmunoterapia, el índice BTK se correlacionó con la TH, por lo que se podría entender que la biología de los pacientes que sufrirán TH (o al menos algunos de ellos) ya es diferente, a diferencia de los estudios de secuenciación, que sugieren que el clon que eventualmente lleva a la TH no suele ser detectable al diagnóstico. Sin embargo, datos previos sugieren que biopsias seriadas de un mismo paciente pueden mostrar variedad en estas firmas génicas, por lo que serán necesarios más estudios en esta área [190,338].

Un análisis reciente del microambiente, también mediante el estudio de expresión génica, ha confirmado que una mayor infiltración inmunitaria se correlaciona con una tasa menor de POD24 en pacientes tratados con RCHOP/RCVP. De hecho, este estudio mostró que una mayor expresión de un solo gen, PD-L2, se correlacionó con una tasa menor de POD24, tanto en una cohorte de derivación como en dos de validación [339]. Finalmente, un estudio exhaustivo del epigenoma definió dos subtipos biológicos de LF claramente diferenciados [75]. Como era predecible, estos dos subtipos de LF mostraron diferencias en sus firmas génicas, uno con un perfil más parecido a la célula del centro germinal y otra con una célula más parecida a un linfocito B activado. Este hallazgo fue posteriormente replicado en un estudio que, además, sugirió que la expresión inmunohistoquímica de FOXP1 podría ser un biomarcador subrogado de estos diferentes subtipos biológicos (con una mayor expresión traduciendo el subtipo activado) y con un impacto pronóstico. La expresión de FOXP1 también se correlacionó con una firma asociada a centroblasto [152]. Otra firma asociada a centroblasto (y a linfoma de Burkitt), ICA13, se asoció al perfil descrito por Huet y colaboradores [151] como de impacto pronóstico adverso. Por ello, habrá que ver en el futuro si estos biomarcadores que parecen correlacionarse entre ellos (FOXP1, el perfil de linfocito B activado, el de centroblasto, ICA13 y la firma de 23 genes), tienen valor pronóstico independiente. Sin embargo, dada la dificultad de incorporar estudios de expresión génica en la práctica clínica, el uso de FOXP1 podría ser un elemento a considerar para

los modelos que pretendan adaptar tratamiento al riesgo en pacientes con LF, si se confirman estos los hallazgos, incluyendo el punto de corte del 10% propuesto por los autores en base a una curva ROC. Por otro lado, habrá que asegurar la replicabilidad y validez externa de estos resultados, en vista de la poca reproducibilidad en los estudios con inmunohistoquímica cuantitativa y los fracasos en intentos previos de trasladar hallazgos de estudios de expresión génica a la inmunohistoquímica [150,155,165,166,169,340–345].

6.5. Estrategias potenciales para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de fracaso terapéutico precoz

El desarrollo de modelos que permitan seleccionar pacientes con alto riesgo de mortalidad debida al linfoma de forma fiable y precisa permitirá ensayar estrategias terapéuticas alternativas, así como otras generalmente demasiado tóxicas pero cuya toxicidad puede estar justificada en pacientes de muy alto riesgo. Ensayos clínicos guiados por modelos precisos en la selección de pacientes de alto riesgo podrían incluir el uso de fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas en primera línea (en combinación con IQT).

Dado que las correlaciones entre los datos biológicos y el pronóstico parecen depender del tratamiento, es atractivo pensar que pacientes que sufrirían FTP bajo un tratamiento, puedan obtener una remisión larga con otro. La mayor parte de las correlaciones pronósticas hasta la fecha son en pacientes tratados con RCHOP o RCVP. Hay pocos datos de pacientes tratados con bendamustina, pero los análisis del estudio GALLIUM sugieren que tanto los perfiles de expresión como el m7FLIPI tienen un valor pronóstico distinto en estos pacientes que en aquellos tratados con RCHOP/RCVP [148,337]. De la misma forma, es concebible que el tratamiento con lenalidomida, actualmente no aprobado en primera línea en base a su eficacia no superior a la IQT, pueda ser eficaz en pacientes con características biológicas de alto riesgo bajo tratamiento con IQT. Estudios biológicos con correlación pronóstica de pacientes tratados con lenalidomida y anticuerpo anti-CD20, por ejemplo, los pacientes tratados en el ensayo aleatorizado RELEVANCE [256], demostrarán si el FTP en los dos grupos corresponde al mismo

grupo biológico. Estos datos podrían fundamentar aproximaciones terapéuticas distintas para diferentes grupos biológicos de LF.

Otra alternativa sería la consolidación de la respuesta tras la inducción con estrategias ya disponibles. Este grupo incluiría un tratamiento con IQT de primera línea con el anticuerpo de mayor eficacia (obinutuzumab) combinado con CHOP o bendamustina y una consolidación de la respuesta a la primera línea con TAPH o con RIT. La consolidación con TAPH está desaconsejada en pacientes no seleccionados (o seleccionados por FLIPI) por su alta toxicidad, pero podría estarla en pacientes de muy alto riesgo, aunque un subanálisis reciente del estudio aleatorizado GLSL2000 encontró que la consolidación con trasplante autogénico no mejora el pronóstico de los pacientes con m7FLIPI de alto riesgo [149]. El tratamiento con RIT no es práctica habitual a pesar de estar aprobado, pero su mecanismo de acción alternativo a las terapias estándar puede hacer de su uso una opción interesante a explorar en pacientes con alto riesgo de FTP. Finalmente, y de forma más lejana desde un punto de vista práctico, para estos pacientes con un riesgo alto de mortalidad debida al linfoma se pueden plantear consolidaciones con terapias celulares con objetivo curativo, incluyendo trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o, si experiencias en marcha confirman las primeras experiencias prometedoras, con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR) [346,347].

6.6. Uso de biomarcadores predictivos para optimizar el tratamiento de los pacientes con linfoma folicular

El descubrimiento o desarrollo de biomarcadores que permitan seleccionar pacientes que se beneficien particularmente de un tratamiento o estrategia concretos será también un área que ofrecerá mejoras en el manejo de los pacientes con LF en los próximos años. Hasta hace poco, el valor predictivo de los biomarcadores disponibles era bajo o nulo, de forma que no podía explotarse clínicamente para un claro beneficio de los pacientes. Sin embargo, el mayor conocimiento de la biología del LF junto con el desarrollo de terapias dirigidas a las alteraciones descubiertas, cambiará este paradigma. Los pocos biomarcadores potencialmente predictivos que se han propuesto (Tabla 6) han sido estudiados de forma retrospectiva o como subanálisis no planeados

de ensayos clínicos, lo que significa que aún precisarían de confirmación antes de poder ser empleados en la práctica clínica. Entre ellos hay que destacar la consecución de RC tras la inducción; un estudio retrospectivo sugirió que el mantenimiento no aportaba beneficio en pacientes en RC tras una inducción con rituximab-bendamustina [348]. Hay dos ensayos clínicos en marcha (uno de ellos pendiente de publicación de resultados) que incluyen, entre otras preguntas, la utilidad del mantenimiento con rituximab en pacientes que obtienen una RC tras una inducción (NCT02063685 [FOLL12] [349] y EUDRA-CT2016-004010-10).

Sin embargo, el tratamiento post-inducción adaptado a la respuesta no permite seleccionar el régimen de inducción ideal. En este aspecto, la secuenciación tendrá un papel predictivo en el uso de fármacos dirigidos a ciertas dianas terapéuticas. Entre ellas, hay que destacar las mutaciones de EZH2 en pacientes tratados con inhibidores de EZH2 o en las de mutaciones de EP300 o CREBBP en pacientes tratados con inhibidores de deacetilasas de histona [335,350–354]. De forma más remota, si el ibrutinib se estableciera como opción terapéutica en LF a través de los ensayos clínicos actualmente en marcha (NCT02947347 [SELENE]), las mutaciones en genes de la vía de BTK, deberán ser investigados como biomarcadores predictivos (negativos) en estos pacientes [355]. Así mismo, si los inhibidores del punto de control (*checkpoint*) inmunitario se aprobaran para el tratamiento del LF (aunque los resultados en monoterapia no han sido alentadores [356]) habrá que investigar biomarcadores bien establecidos en otras neoplasias que sugieren que estos fármacos son más eficaces en tumores con un mayor número de mutaciones (ostensiblemente por una mayor inmunogenicidad de estos tumores). Esto tendría que ser investigado en LF, aunque algunos autores ya han remarcado las dificultades de llevar este biomarcador a la práctica clínica [357–359]. Evidentemente, aunque por ahora más lejos de aplicarse, otras áreas de la biología también serán investigadas como potenciales biomarcadores predictivos. En primer lugar, los estudios de expresión de ciertas vías metabólicas podrían revelar qué pacientes son susceptibles de beneficiarse de la inclusión de ciertos fármacos en su tratamiento. Las vías de PI3K o de JAKSTAT son las principales candidatas puesto que ya se dispone de fármacos para su inhibición, en el primer caso aprobados ya para el propio LF [360–363]. Es importante remarcar que estudios en líneas celulares sugieren que la inhibición de múltiples vías o alteraciones biológicas es frecuentemente sinérgica [352,364]. En los próximos años aumentará el número y la precisión de estos biomarcadores (particularmente a través de combinaciones de ellos) para identificar subgrupos de pacientes con beneficio de particulares estrategias terapéuticas (Tabla 6).

Tabla 6. Tratamientos para los que se ha descrito algún biomarcador predictivo o alguno es probable. Adaptado de [365]

Tratamiento	Biomarcador	Interacción	Evidencia (referencia)
Tratamiento de inducción			
Conducta expectante	Baja carga tumoral	No impacto pronóstico adverso	Ensayos clínicos aleatorizados [229–231]
Antraciclinas	MLH1 variante GG homocigota	No beneficio	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (FOLL05)[366]
	Mayor número de macrófagos (CD163)	Mayor beneficio en supervivencia de RCHOP sobre RCVP que en bajo número de macrófagos	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (FL2000) y estudio de práctica clínica [176]
	PET SUVmax>18	No impacto pronóstico adverso (impacto pronóstico adverso sin antraciclinas)	Estudio retrospectivo de práctica clínica [131]
Bendamustina	Firma de 23 genes: alto riesgo	Mejor SLP con bendamustina y peor SLP con RCHOP/RCVP	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (GALLIUM)[337]
	M7-FLIPI: alto riesgo	No impacto pronóstico con bendamustina y peor SLP con RCHOP/RCVP	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (GALLIUM) [148]
	Mutación de EZH2		
Rituximab	Mutación de TP53	No impacto pronóstico adverso	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (SWOG 0016) [367]
	B2M sérica elevada	B2M tiene menor impacto pronóstico adverso con RCHOP que RIT-CHOP	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (SWOG 0016) [244]
	Mayor número de macrófagos (CD68)	El uso de rituximab contrarresta el impacto adverso de un mayor número de macrófagos sin rituximab	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (FL2000) y estudio de práctica clínica [368,369]
	Expresión de FOXP1>10%	RCHOP ofrece menor beneficio en supervivencia libre de fracaso terapéutico sobre CHOP si FOXP1>10%	Subestudio de ensayos clínicos fase 3 (GLSG1996 y GLSG2000) [152]
Obin.	M7-FLIPI	No impacto pronóstico	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (GALLIUM) [148]

Tabla 6 (cont.)

Tratamiento	Biomarcador	Interacción	Evidencia (referencia)
Tratamiento de mantenimiento / consolidación			
Rituximab	Mutación/ganancia de EZH2	No beneficio	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (PRIMA)[55]
	Remisión completa		Estudio retrospectivo de práctica clínica [348]
	Carga mutacional (>6.6 mutaciones/Mb)		Subestudio de ensayo clínico fase 3 (PRIMA) [178]
	ADN libre en sangre>2550		Estudio retrospectivo de muestras de pacientes de práctica clínica [133]
	Células tumorales circulantes	En presencia de células circulantes el mantenimiento ofrece mayor beneficio en SLP que cuando no las hay	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (PRIMA) [370]
RIT	Del16q	Mayor beneficio en SLP con RIT-CHOP que con RCHOP	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (SWOG 0016) [73]
	Remisión completa	Menor beneficio de la consolidación con RIT en respuesta completa que parcial	Subestudio de ensayo clínico fase 3 (FIT) [371]
TPH	FTP	TPH ofrece beneficio en SG en FTP pero no en recaída/progresión tardía	Dos estudios retrospectivo de práctica clínica [300,307]

Tabla 6 (cont.)

Tratamiento	Biomarcador	Interacción	Evidencia (referencia)
Fármacos dirigidos			
Copanlisib	Mayor expresión de genes de la vía de señalización PI3K/BCR	Mayor tasa de respuestas	Ensayo clínico fase 2 (CHRONOS) [361]
	Mayor expresión de firmas asociadas a macrófago	Menor tasa de respuestas	
Ibrut.	Mutación de CARD11	No respuesta	Ensayo clínico fase 2 [355]
Antagonistas de EZH2	Mutación de EZH2	Mayor tasa de respuesta	Ensayo clínico fase 2 [354]
Inhibidores del punto de control inmune	Mayor carga mutacional y alteraciones de número de copias	Mayor beneficio clínico	Estudios retrospectivos y meta-análisis de estudios retrospectivos [372–374]
	Uso de antibióticos (anti-PD-L1)	Menor OS y PFS	Estudio retrospectivo de práctica clínica en pacientes con carcinoma renal y cáncer de pulmón [375]
	Expresión de PD-L1 en linfocitos T y monocitos de sangre periférica (Pidilizumab)	Mayor tasa de respuesta	Subanálisis de ensayo clínico fase 2 (NCT00904722)[376]
	Firmas génicas de respuesta T efectora (Pidilizumab)	Mayor SLP	
Inhibidores de deacetilasas de histona	Mutaciones de CREBBP o EP300	Mayor beneficio clínico	Líneas celulares [335]

Estos biomarcadores han sido descritos sin un estudio diseñado para responder a la pregunta de si son predictivos y deben emplearse para guiar el tratamiento. Además, para establecer que un biomarcador es predictivo es necesario emplear un análisis estadístico destinado al análisis de la interacción entre la respuesta o supervivencia y el tipo de tratamiento, cosa que no se cumple para la mayoría de los descritos [333,377].

6.7. Desintensificación del tratamiento para pacientes con alto riesgo de toxicidad o bajo riesgo biológico.

La adaptación del tratamiento al riesgo del paciente implica no sólo la intensificación o búsqueda de nuevos tratamientos para los LF de alto riesgo biológico o la selección de pacientes con dianas moleculares que puedan ser aprovechadas para su tratamiento. También implica explorar la desintensificación del tratamiento en 1) pacientes con LF de bajo riesgo biológico o 2) pacientes con mayor mortalidad relacionada con el tratamiento.

El linfoma es la causa más frecuente de muerte en pacientes no seleccionados con LF, pero hay subgrupos de pacientes con una mortalidad asociada al linfoma similar a la no relacionada con él, incluyendo pacientes con FLIPI de bajo riesgo o pacientes con alta comorbilidad [318,321].

Para la primera de las dos acepciones, los pacientes con FLIPI2 de bajo riesgo, B2M sérica no elevada, FLIPI2/TMTV bajo o un m7FLIPI y GEP de bajo riesgo, podrían ser buenos candidatos a una desintensificación del tratamiento de primera línea [93,107,124,336]. A pesar de ser tratamientos bien tolerados, las combinaciones estándar para la primera línea (CHOP y bendamustina con uno de los dos anticuerpos anti-CD20 aprobados) no están libres de toxicidades. El tratamiento con antraciclinas tiene un riesgo no desdeñable de cardiotoxicidad. Un gran estudio de práctica clínica cifra el riesgo de insuficiencia cardíaca en un 5% a 5 años y el de enfermedad cardiovascular a un 10% a los 5 años, ambos superiores a los observados en pacientes tratados sin antraciclinas [243] y la mortalidad cardíaca está aumentada en pacientes con linfoma no hodgkiniano [378]. El uso de bendamustina podría asociarse a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, así como de neoplasias secundarias, particularmente en algunos subgrupos de pacientes y en algunas combinaciones [240,379]. Recientemente, Lockmer y colaboradores [212] describieron resultados interesantes con el uso de una estrategia de 8 dosis de monoterapia con rituximab (4 dosis semanales y 4 más en pacientes que consiguieron remisión con las primeras 4). Su estudio con largo seguimiento demostró una SG muy similar a la de otros estudios prospectivos con largo seguimiento y con un 30% de pacientes que no habían recibido segunda línea a los 10 años, lo que está en consonancia con un estudio previo [255].

Otras estrategias a considerar serían la administración de menos ciclos de inducción o la omisión del mantenimiento.

Al respecto de la segunda acepción, la potencial desintensificación en pacientes con mayor mortalidad relacionada con el tratamiento, un trabajo reciente [90] confirmó que el efecto pronóstico adverso de la edad en el LF es debido a una peor tolerancia al tratamiento y no a un mayor riesgo biológico del LF y confirmó datos de estudios previos, incluyendo un estudio aleatorizado en el que la edad fue un factor pronóstico para SG pero no para SLP [94,95]. En su análisis de supervivencia, en una cohorte tratada uniformemente con RCHOP en ensayo clínico, la peor SG y supervivencia libre de fracaso terapéutico (*failure-free survival*) de estos pacientes fue debida a la muerte no relacionada con el linfoma. Los autores subrayan que los pacientes mayores de 70 años tuvieron una mortalidad del 14% al año del tratamiento y que en prácticamente la mitad fue por causas infecciosas. Sería esperable, como indican los autores, que en pacientes tratados con regímenes con mayores tasas de complicaciones infecciosas y tratados fuera de ensayo clínico, estos resultados fueran peores. Paralelamente, hay datos de que cualquier régimen de quimioterapia se asocia a una tasa alta de hospitalización en pacientes de edad avanzada [254].

Además de la edad, la poca evidencia disponible también sugiere que la comorbilidad impacta de forma negativa en el pronóstico [96,99,100,108]. El uso de escalas de comorbilidad como el índice de comorbilidad de Charlson o, preferiblemente, una valoración geriátrica exhaustiva (CGA) o una valoración de la fragilidad, que incluyen la valoración de la reserva homeostática del paciente y que puede predecir la tolerabilidad al tratamiento, tendrían que ser explorados para adaptar mejor el tratamiento al paciente. Finalmente, otros datos de tipo social que afectan particularmente países sin acceso universal a la sanidad [98], pueden tener impacto en el pronóstico y deberían ser remediados para garantizar la justicia en el acceso a la salud como principio básico de ética médica.

6.8. Complejidades de la medicina de precisión en el LF

A pesar de los resultados prometedores, el desarrollo de modelos que permitan adaptar el tratamiento al riesgo biológico del paciente tendrán que superar complejidades no relacionadas con la profundización en el conocimiento de la biología del LF y de su heterogeneidad fenotípica [380–383]. Las complejidades técnicas e interpretativas de los métodos empleados en los estudios discutidos hacen cuestionable que éstas puedan llevarse a cabo en muchas instituciones de forma estandarizada y reproducible [146,384–388], aunque esto podría solucionarse en gran parte con el desarrollo de grandes instituciones o laboratorios de referencia que hagan estas pruebas de acuerdo con estándares internacionales. Por otro lado, el coste de las mismas puede dificultar que este tipo de estrategias adaptadas al riesgo estén al alcance de todos los pacientes de forma universal [380,389,390].

Hay otras dificultades que habrá que afrontar cuando estas pruebas sean parte de la estadificación del riesgo habitual [365,383,391]. Una es la necesidad de mayor cantidad de tejido diagnóstico para llevar a cabo todas las pruebas en un momento en el que las técnicas mínimamente invasivas permiten efectuar el diagnóstico con menor cantidad de material. Otra es la calidad necesaria del material genético para poder llevar a cabo las pruebas [380]. Otra es la heterogeneidad clonal, es decir, las diferencias biológicas entre los diferentes ganglios afectados por LF, derivados de la dinámica clonal normal del LF [59,72,139,338,392]. Potencialmente, el ganglio biopsiado, que habitualmente se determina por la accesibilidad y riesgo quirúrgico, podría contener un subclon sin las lesiones genéticas de mayor riesgo del paciente, lo que podría conducir a infraestimar el riesgo y al infratratamiento. La posibilidad de seleccionar la biopsia mediante pruebas como la PET no resuelve estas dudas ya que no hay datos que demuestren que la lesión con mayor actividad metabólica es uniformemente la que tiene un mayor riesgo según los índices que puedan proponerse para guiar el tratamiento [393]. En este sentido, el análisis del ADN circulante puede disminuir el riesgo de clasificar a los pacientes erróneamente, aunque se precisará de técnicas muy sensibles y con buena capacidad de eliminar el ruido de fondo para detectar subclones pequeños. Además, el análisis del ADN circulante puede no permitir el estudio de ciertos aspectos relevantes de la biología, como el microambiente. Otra barrera a superar será la necesidad de estandarizar la interpretación de los resultados de estas pruebas para garantizar que los resultados de los estudios se trasladen a la práctica clínica de forma segura. En este

sentido, será importante definir puntos de corte robustos para variables continuas, incluyendo la frecuencia alélica para mutaciones (por ejemplo, en nuestro estudio, el uso de frecuencias alélicas inferiores al 10% habría modificado el riesgo m7FLIPI en 2/35 pacientes), los porcentajes de células que expresan una proteína por inmunohistoquímica o las puntuaciones derivadas de valores de expresión génica. Preferiblemente, cualquier estandarización debería ser independiente de entidades con ánimo de lucro, particularmente con intereses en determinados fármacos cuya prescripción pueda depender de los resultados de las pruebas en cuestión.

Finalmente, el uso de estrategias adaptadas al riesgo del paciente precisa no sólo de detección de alteraciones biológicas de forma fiable, también es imprescindible que estas estrategias, probablemente con fármacos dirigidos a dianas biológicas, hayan demostrado su beneficio clínico en ensayos bien diseñados para contestar a esa pregunta [377,394].

6.9. Limitaciones

Los dos estudios que constituyen esta tesis tienen limitaciones. Del primero, hay que destacar su carácter retrospectivo y la heterogeneidad de los tratamientos empleados. El seguimiento fue corto teniendo en cuenta la supervivencia actual de los pacientes con LF, aunque la disminución de la supervivencia en pacientes refractarios fue tan evidente que un mayor seguimiento no es esperable que modificara las conclusiones. Del segundo estudio, además del número reducido de pacientes, el uso de una sola técnica de NGS y con un panel diseñado específicamente, en lugar de uno validado, se podría considerar una limitación. Asimismo, no se empleó una VAF mínima para aceptar las mutaciones, pero no hay consenso sobre cuál debería ser este dintel. De hecho, desde un punto de vista biológico, no es lógico pensar que exista un dintel con valor pronóstico teniendo en cuenta la heterogeneidad clonal del LF (lo que implica que una misma mutación probablemente está presente a diferente frecuencia alélica en diferentes ganglios). Por esta misma heterogeneidad clonal, el análisis de una sola biopsia por paciente deja dudas sobre si los resultados sobre otra muestra obtenida de otro territorio de forma simultánea serían los mismos. Sin embargo, las biopsias múltiples no son una práctica clínica habitual y no se disponía de ellas para este estudio retrospectivo.

En conclusión, los estudios presentados están en consonancia con el conocimiento actual de la biología y manejo del LF. Los pacientes refractarios a la primera línea con IQT tienen una SG inferior a los no refractarios. Los tratamientos habituales ofrecen

resultados subóptimos para este subgrupo de pacientes, que tienen una alta mortalidad relacionada con el linfoma. Se espera que las nuevas terapias brinden a estos pacientes un aumento de la esperanza de vida. El estudio de secuenciación dirigida no parece poder seleccionar estos pacientes de forma precisa. La incorporación de otras técnicas parece imprescindible para este propósito. La validación y perfeccionamiento de los modelos que se puedan proponer, así como la estandarización de las técnicas empleadas, llevará al tratamiento adaptado al riesgo del paciente y a la mejora del pronóstico y calidad de vida de los pacientes con LF.

7. CONCLUSIONES

1-Determinar la prevalencia de refractariedad (definido como progresión o recaída a los 6 meses de la revaloración tras la inducción) a la inmunoterapia de primera línea en pacientes con LF de nuevo diagnóstico.

La refractariedad fue una situación clínica de incidencia moderada, documentada en el 15% de los pacientes.

2-Investigar la relación entre las características clínicas y analíticas basales con la refractariedad al tratamiento con IQT.

Predeciblemente, muchas de las variables con impacto establecido sobre la SLP y la SG se asociaron a la refractariedad al tratamiento de primera línea con IQT. En el análisis multivariante, excluyendo el FLIPI2, que se solapa en gran medida con el FLIPI, la presencia de signos B, una B2M elevada y un FLIPI de alto riesgo se asociaron con la refractariedad de forma independiente.

3-Analizar el impacto de la refractariedad sobre la supervivencia y la TH.

La refractariedad conllevó un gran impacto adverso sobre la SG y reflejó un mayor riesgo de TH.

4-Estudiar el perfil mutacional de los pacientes refractarios a la primera línea.

Los pacientes refractarios a IQT de primera línea tuvieron un perfil mutacional heterogéneo y ninguna mutación, o pequeño grupo de ellas, justificó la refractariedad a la IQT en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la refractariedad se asoció a un mayor número de mutaciones y a mutaciones en EP300.

8. LINEAS DE FUTURO

El presente trabajo y el conocimiento actual sobre el LF generan preguntas que deberán ser respondidas en el futuro para continuar mejorando el tratamiento y pronóstico de los pacientes con LF. Resumiendo lo que se ha discutido previamente:

Es importante mejorar los modelos pronósticos de los que se dispone. Para ello habrá que continuar en el camino ya abierto de emplear datos clínicos y biológicos de distinto nivel (mutacional, expresión génica, expresión inmunohistoquímica). Para que los modelos pronósticos sean útiles para los pacientes tienen que ser altamente predictivos pero a la vez sencillos y fácilmente aplicables. Hay que señalar como tecnología con potencial para mejoras cualitativas el análisis del ADN circulante, que permitirá conocer las mutaciones presentes (y su representación) en todo el tumor, y no solo en el tejido biopsiado.

La mejora de los modelos pronósticos deberá llevarse a cabo tanto al diagnóstico como a la recaída, momentos en el curso de la enfermedad en el que parece probable que diferentes variables biológicas cambien o tengan diferente peso, dada la progresión clonal de la enfermedad.

Dado el abanico creciente de opciones terapéuticas, estos modelos deberán demostrar su utilidad con cada estrategia terapéutica. Alternativamente, se deberán encontrar modelos para cada una de ellas. Esto abrirá el camino al uso de la estrategia que ofrezca mejor pronóstico a cada paciente ya que, como se está viendo, hay variables biológicas que predicen cursos clínicos distintos según el tratamiento empleado.

En este sentido, habrá que seguir trabajando en encontrar dianas terapéuticas o biomarcadores predictivos que señalen subgrupos de pacientes (tanto al diagnóstico como a la recaída) que se benefician preferencialmente de un tratamiento específico.

Paralelamente, la definición de grupos de riesgo claramente diferenciado también contribuirá a adaptar el tratamiento, de mayor intensidad o con estrategias alternativas en pacientes de alto riesgo a tratamientos de baja intensidad y toxicidad para pacientes de bajo riesgo. Los grupos de riesgo actuales no tienen el valor predictivo suficiente para emplearse en la práctica clínica pero hay variables conocidas que tienen un impacto pronóstico importante (beta2-microglobulina, mutaciones de EP300, mutaciones de EZH2) y que pueden ser un buen fundamento para estos modelos

Es fundamental trabajar en definir las variables pronosticas relevantes y opciones terapéuticas de mejor perfil en población anciana y comorbida. Hay poca evidencia para

el tratamiento de estos pacientes y en esta área hay lugar para mejoras de gran impacto clínico.

Todas estas investigaciones deberán ir acompañadas de garantías de la calidad de los datos obtenidos. La reproducibilidad y estandarización de los estudios biológicos y moleculares son fundamentales y deberá ser demostrada, de la misma forma que tiene que serlo la solidez de las correlaciones pronósticas de los biomarcadores.

Finalmente, se necesitarán estudios que establezcan que la determinación de biomarcadores incluidos en modelos pronósticos o algoritmos de tratamientos y los fármacos que puedan desarrollarse son coste-eficaces y que su aplicación puede hacerse dentro de un marco económico viable.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66:443–59. <https://doi.org/10.3322/caac.21357>.
- [2] Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015;112:1575–84. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.94>.
- [3] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>.
- [4] Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol* 2012;47:92–104. <https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.2.92>.
- [5] Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, et al. Analysis of 153115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood* 2019;134:960–9. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001362>.
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (Revised 4. IARC: Lyon 2017.; 2017.
- [7] Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1244–1244. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.4.1244>.
- [8] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
- [9] Karube K, Ying G, Tagawa H, Niino D, Aoki R, Kimura Y, et al. BCL6 gene amplification/3q27 gain is associated with unique clinicopathological characteristics among follicular lymphoma without BCL2 gene translocation. *Mod Pathol* 2008;21:973–8. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.75>.
- [10] Choi SM, Betz BL, Perry AM. Follicular lymphoma diagnostic caveats and updates. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:1330–40.

- <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0217-RA>.
- [11] Vaidyanathan G, Czuczman MS. Follicular lymphoma grade 3: review and updates. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:431–5.
<https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.04.008>.
- [12] Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica* 2011;96:1327–34.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2011.042531>.
- [13] Karube K, Guo Y, Suzumiya J, Sugita Y, Nomura Y, Yamamoto K, et al. CD10(-)MUM1(+) follicular lymphoma lacks BCL2 translocation and shows characteristic biological and clinical features. *Blood* 2006;109:3076–9.
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-045989>.
- [14] Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:3–9.
- [15] Bosga-Bouwer AG, Van Imhoff GW, Boonstra R, Van der Veen A, Haralambieva E, Van den Berg A, et al. Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14; 18), 3q27, or other translocations: t(14;18) and 3q27 are mutually exclusive. *Blood* 2003;101:1149–54. <https://doi.org/10.1182/blood.V101.3.1149>.
- [16] Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99:3806–12.
<https://doi.org/10.1182/blood.V99.10.3806>.
- [17] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2012;30:4317–22.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0934>.
- [18] Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006;107:175–83.
<https://doi.org/10.1002/cncr.21967>.
- [19] Barrington SF, Mikhaeel NG. Imaging Follicular Lymphoma Using Positron Emission Tomography With [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose: To What Purpose? *J Clin Oncol* 2012;30:4285–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.4082>.
- [20] Ngeow JYY, Quek RHH, Ng DCE, Hee SW, Tao M, Lim LC, et al. High SUV

- uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol* 2009;20:1543–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp030>.
- [21] Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, 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;24:2108–12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt137>.
- [22] Smith SD, Redman M, Dunleavy K. FDG PET-CT in follicular lymphoma: A case-based evidence review. *Blood* 2015;125:1078–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-537522>.
- [23] Wirth A, Foo M, Seymour JF, MacManus MP, Hicks RJ. Impact of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography on Staging and Management of Early-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol* 2008;71:213–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.09.051>.
- [24] Scott AM, Gunawardana DH, Wong J, Kirkwood I, Hicks RJ, Ho Shon I, et al. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:347–53. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0958-z>.
- [25] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1630>.
- [26] Victora GD, Dominguez-Sola D, Holmes AB, Deroubaix S, Dalla-Favera R, Nussenzweig MC. Identification of human germinal center light and dark zone cells and their relationship to human B-cell lymphomas. *Blood* 2012;120:2240–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-415380>.
- [27] Pillai RK, Surti U, Swerdlow SH. Follicular lymphoma-like B cells of uncertain significance (in situ follicular lymphoma) may infrequently progress, but precedes follicular lymphoma, is associated with other overt lymphomas and mimics follicular lymphoma in flow cytometric studies. *Haematologica* 2013;98:1571–80. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.085506>.
- [28] Mamessier E, Broussais-Guillaumot F, Chetaille B, Bouabdallah R, Xerri L, Jaffe ES, et al. Nature and importance of follicular lymphoma precursors. *Haematologica* 2014;99:802–10. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.085548>.
- [29] Mamessier E, Song JY, Eberle FC, Pack S, Drevet C, Chetaille B, et al. Early lesions of follicular lymphoma: a genetic perspective. *Haematologica*

- 2014;99:481–8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.094474>.
- [30] Lackraj T, Goswami R, Kridel R. Pathogenesis of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31:2–14. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.10.006>.
- [31] Bretherick KL, Bu R, Gascoyne RD, Connors JM, Spinelli JJ, Brooks-Wilson AR. Elevated circulating t(14;18) translocation levels prior to diagnosis of follicular lymphoma. *Blood* 2010;116:6146–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-304048>.
- [32] Roulland S, Kelly RS, Morgado E, Sungalee S, Solal-Celigny P, Colombat P, et al. t(14;18) Translocation: A Predictive Blood Biomarker for Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1347–55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.8190>.
- [33] Weigert O, Kopp N, Lane AA, Yoda A, Dahlberg SE, Neuberg D, et al. Molecular Ontogeny of Donor-Derived Follicular Lymphomas Occurring after Hematopoietic Cell Transplantation. *Cancer Discov* 2012;2:47–55. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0208>.
- [34] Limpens J, Stad R, Vos C, de Vlaam C, de Jong D, van Ommen GJ, et al. Lymphoma-associated translocation t(14;18) in blood B cells of normal individuals. *Blood* 1995;85:2528–36.
- [35] Dölken G, Illerhaus G, Hirt C, Mertelsmann R. BCL-2/JH rearrangements in circulating B cells of healthy blood donors and patients with nonmalignant diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1333–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.4.1333>.
- [36] Huet S, Sujobert P, Salles G. From genetics to the clinic: A translational perspective on follicular lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2018;18:224–39. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.127>.
- [37] Jegalian AG, Eberle FC, Pack SD, Mirvis M, Raffeld M, Pittaluga S, et al. Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011;118:2976–84. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-355255>.
- [38] Cong P, Raffeld M, Teruya-Feldstein J, Sorbara L, Pittaluga S, Jaffe ES. In situ localization of follicular lymphoma: Description and analysis by laser capture microdissection. *Blood* 2002;99:3376–82. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.9.3376>.
- [39] Ganapathi KA, Pittaluga S, Odejide OO, Freedman AS, Jaffe ES. Early lymphoid lesions: Conceptual, diagnostic and clinical challenges. *Haematologica* 2014;99:1421–32. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107938>.
- [40] Oishi N, Montes-Moreno S, Feldman AL. In situ neoplasia in lymph node

- pathology. *Semin Diagn Pathol* 2018;35:76–83.
<https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.11.001>.
- [41] Kosmidis P, Bonzheim I, Dufke C, Colak S, Hentrich T, Schroeder C, et al. Next generation sequencing of the clonal IGH rearrangement detects ongoing mutations and interfollicular trafficking in in situ follicular neoplasia. *PLoS One* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178503>.
- [42] Carbone A, Roulland S, Gloghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0132-x>.
- [43] Küppers R, Stevenson FK. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood* 2018;131:2297–306. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-764365>.
- [44] Green MR, Gentles AJ, Nair R V., Irish JM, Kihira S, Liu CL, et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma. *Blood* 2013;121:1604–11. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-457283>.
- [45] Yildiz M, Li H, Bernard D, Amin NA, Ouillette P, Jones S, et al. Lymphoid neoplasia: Activating stat6 mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2015;125:668–79. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-582650>.
- [46] Oricchio E, Katanayeva N, Donaldson MC, Sungalee S, Pasion JP, Béguelin W, et al. Genetic and epigenetic inactivation of *SESTRIN1* controls mTORC1 and response to EZH2 inhibition in follicular lymphoma. *Sci Transl Med* 2017;9:eaak9969. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aak9969>.
- [47] Launay E, Pangault C, Bertrand P, Jardin F, Lamy T, Tilly H, et al. High rate of TNFRSF14 gene alterations related to 1p36 region in de novo follicular lymphoma and impact on prognosis. *Leukemia* 2012;26:559–62.
<https://doi.org/10.1038/leu.2011.266>.
- [48] Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16:1111–22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00169-2).
- [49] Krysiak K, Gomez F, White BS, Matlock M, Miller CA, Trani L, et al. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma. *Blood* 2017;129:473–83. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-729954>.
- [50] Li H, Kaminski MS, Li Y, Yildiz M, Ouillette P, Jones S, et al. Mutations in linker

- histone genes HIST1H1 B, C, D, and E; OCT2 (POU2F2); IRF8; and ARID1A underlying the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood* 2014;123:1487–98. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-500264>.
- [51] Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* 2010;42:181–5. <https://doi.org/10.1038/ng.518>.
- [52] Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, Fabbri G, Grunn A, Trifonov V, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature* 2011;471:189–95. <https://doi.org/10.1038/nature09730>.
- [53] Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, Goya R, Mungall KL, Corbett RD, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 2011;476:298–303. <https://doi.org/10.1038/nature10351>.
- [54] Devan J, Janikova A, Mraz M. New concepts in follicular lymphoma biology: From BCL2 to epigenetic regulators and non-coding RNAs. *Semin Oncol* 2018;45:291–302. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.07.005>.
- [55] Huet S, Xerri L, Tesson B, Mareschal S, Taix S, Mescam-Mancini L, et al. EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations. *Blood Cancer J* 2017;7:e555. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.32>.
- [56] Cheung K-JJ, Johnson NA, Affleck JG, Severson T, Steidl C, Ben-Neriah S, et al. Acquired TNFRSF14 Mutations in Follicular Lymphoma Are Associated with Worse Prognosis. *Cancer Res* 2010;70:9166–74. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2460>.
- [57] Karube K, Martínez D, Royo C, Navarro A, Pinyol M, Cazorla M, et al. Recurrent mutations of *NOTCH* genes in follicular lymphoma identify a distinctive subset of tumours. *J Pathol* 2014;234:423–30. <https://doi.org/10.1002/path.4428>.
- [58] Zhu D, McCarthy H, Ottensmeier CH, Johnson P, Hamblin TJ, Stevenson FK. Acquisition of potential N-glycosylation sites in the immunoglobulin variable region by somatic mutation is a distinctive feature of follicular lymphoma. *Blood* 2002;99:2562–8. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.7.2562>.
- [59] Green MR, Kihira S, Liu CL, Nair R V., Salari R, Gentles AJ, et al. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci* 2015;112:E1116–25. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1501199112>.
- [60] Bödör C, O’Riain C, Wrench D, Matthews J, Iyengar S, Tayyib H, et al. EZH2 Y641 mutations in follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:726–9. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.311>.

- [61] Bodor C, Grossmann V, Popov N, Okosun J, O’Riain C, Tan K, et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood* 2013;122:3165–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496893>.
- [62] Ying ZX, Jin M, Peterson LF, Bernard D, Saiya-Cork K, Yildiz M, et al. Recurrent Mutations in the MTOR Regulator RRAGC in Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2016;22:5383–93. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0609>.
- [63] Yahiaoui OI, Nunès JA, Castanier C, Devillier R, Broussais F, Fabre AJ, et al. Constitutive AKT activation in follicular lymphoma. *BMC Cancer* 2014;14:565. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-565>.
- [64] Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. *Blood* 2018;131:595–604. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-737361>.
- [65] Okosun J, Wolfson RL, Wang J, Araf S, Wilkins L, Castellano BM, et al. Recurrent mTORC1-activating RRAGC mutations in follicular lymphoma. *Nat Genet* 2016;48:183–8. <https://doi.org/10.1038/ng.3473>.
- [66] Okosun J, Bödör C, Wang J, Araf S, Yang C-Y, Pan C, et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet* 2014;46:176–81. <https://doi.org/10.1038/ng.2856>.
- [67] Bouska A, Zhang W, Gong Q, Iqbal J, Scuto A, Vose J, et al. Combined copy number and mutation analysis identifies oncogenic pathways associated with transformation of follicular lymphoma. *Leukemia* 2017;31:83–91. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.175>.
- [68] Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishtha M, Messina M, Holmes AB, et al. Genetics of Follicular Lymphoma Transformation. *Cell Rep* 2014;6:130–40. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.12.027>.
- [69] Bouska A, McKeithan TW, Deffenbacher KE, Lachel C, Wright GW, Iqbal J, et al. Genome-wide copy-number analyses reveal genomic abnormalities involved in transformation of follicular lymphoma. *Blood* 2014;123:1681–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-500595>.
- [70] Oricchio E, Nanjangud G, Wolfe AL, Schatz JH, Mavrakis KJ, Jiang M, et al. The Eph-Receptor A7 Is a Soluble Tumor Suppressor for Follicular Lymphoma. *Cell* 2011;147:554–64. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.035>.
- [71] Kridel R, Chan FC, Mottok A, Boyle M, Farinha P, Tan K, et al. Histological Transformation and Progression in Follicular Lymphoma: A Clonal Evolution Study. *PLoS Med* 2016;13:e1002197. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002197>.
- [72] Eide MB, Liestøl K, Lingjærde OC, Hystad ME, Kresse SH, Meza-Zepeda L, et

- al. Genomic alterations reveal potential for higher grade transformation in follicular lymphoma and confirm parallel evolution of tumor cell clones. *Blood* 2010;116:1489–97. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-272278>.
- [73] Qu X, Li H, Braziel RM, Passerini V, Rimsza LM, Hsi ED, et al. Genomic alterations important for the prognosis in patients with follicular lymphoma treated in SWOG study S0016. *Blood* 2019;133:81–93. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-865428>.
- [74] Wang W, Corrigan-Cummins M, Hudson J, Maric I, Simakova O, Neelapu SS, et al. MicroRNA profiling of follicular lymphoma identifies microRNAs related to cell proliferation and tumor response. *Haematologica* 2012;97:586–94. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.048132>.
- [75] Koues OI, Kowalewski RA, Chang L-W, Pyfrom SC, Schmidt JA, Luo H, et al. Enhancer sequence variants and transcription-factor deregulation synergize to construct pathogenic regulatory circuits in B-cell lymphoma. *Immunity* 2015;42:186–98. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.021>.
- [76] Koues OI, Oltz EM, Payton JE. Short-Circuiting Gene Regulatory Networks: Origins of B Cell Lymphoma. *Trends Genet* 2015;31:720–31. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.09.006>.
- [77] Kretzmer H, Bernhart SH, Wang W, Haake A, Weniger MA, Bergmann AK, et al. DNA methylome analysis in Burkitt and follicular lymphomas identifies differentially methylated regions linked to somatic mutation and transcriptional control. *Nat Genet* 2015;47:1316–25. <https://doi.org/10.1038/ng.3413>.
- [78] Amé-Thomas P, Tarte K. The yin and the yang of follicular lymphoma cell niches: role of microenvironment heterogeneity and plasticity. *Semin Cancer Biol* 2014;24:23–32. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.08.001>.
- [79] Husson H, Carideo EG, Neuberg D, Schultze J, Munoz O, Marks PW, et al. Gene expression profiling of follicular lymphoma and normal germinal center B cells using cDNA arrays. *Blood* 2002;99:282–9. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.1.282>.
- [80] Kumar D, Xu ML. Microenvironment Cell Contribution to Lymphoma Immunity. *Front Oncol* 2018;8:288. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00288>.
- [81] Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer* 2014;14:517–34. <https://doi.org/10.1038/nrc3774>.
- [82] Johnson NA, Al-Tourah A, Brown CJ, Connors JM, Gascoyne RD, Horsman DE. Prognostic significance of secondary cytogenetic alterations in follicular lymphomas. *Genes, Chromosom Cancer* 2008;47:1038–48. <https://doi.org/10.1002/gcc.20606>.

- [83] Minoia C, Zucca E, Conconi A. Novel acquisitions on biology and management of transformed follicular lymphoma. *Hematol Oncol* 2018;36:617–23. <https://doi.org/10.1002/hon.2508>.
- [84] Martinez-Climent JA, Alizadeh AA, Seagraves R, Blesa D, Rubio-Moscardo F, Albertson DG, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large cell lymphoma is associated with a heterogeneous set of DNA copy number and gene expression alterations. *Blood* 2003;101:3109–17. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2119>.
- [85] Lossos IS, Alizadeh AA, Diehn M, Warnke R, Thorstenson Y, Oefner PJ, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: Alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8886–91. <https://doi.org/10.1073/pnas.132253599>.
- [86] Kumar R, Bhargava P, Zhuang H, Yu JQ, Schuster SJ, Alavi A. Spontaneous regression of follicular, mantle cell, and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphomas detected by FDG-PET imaging. *Clin Nucl Med* 2004;29:685–8. <https://doi.org/10.1097/00003072-200411000-00002>.
- [87] Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311:1471–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM198412063112303>.
- [88] Conconi A, Lobetti-Bodoni C, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Coutinho R, Matthews J, et al. Life expectancy of young adults with follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26:2317–22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv376>.
- [89] 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4434>.
- [90] Alig S, Jurinovic V, Pastore A, Bararia D, Häbe S, Hellmuth JC, et al. Impact of age on genetics and treatment efficacy in follicular lymphoma. *Haematologica* 2018;103:e364–7. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.187773>.
- [91] Kyriakou C, Boumendil A, Finel H, NN Norbert Schmitz, Andersen NS, Blaise D, et al. The Impact of Advanced Patient Age on Mortality after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.08.025>.
- [92] Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, Chisesi T, Clò V, Bellesi G, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987

- cases. Intergruppo Italiano Linfomi. *Blood* 2000;95:783–9.
- [93] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27:4555–62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3991>.
- [94] Press OW, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, et al. A Comparative Analysis of Prognostic Factor Models for Follicular Lymphoma Based on a Phase III Trial of CHOP-Rituximab versus CHOP + 131Iodine--Tositumomab. *Clin Cancer Res* 2013;19:6624–32. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1120>.
- [95] Nabhan C, Byrtek M, Rai A, Dawson K, Zhou X, Link BK, et al. Disease characteristics, treatment patterns, prognosis, outcomes and lymphoma-related mortality in elderly follicular lymphoma in the United States. *Br J Haematol* 2015;170:85–95. <https://doi.org/10.1111/bjh.13399>.
- [96] van de Schans SAM, Steyerberg EW, Nijziel MR, Creemers G-J, Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ. Validation, revision and extension of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in a population-based setting. *Ann Oncol* 2009;20:1697–702. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp053>.
- [97] Nabhan C, Zhou X, Day BM, Dawson K, Zelenetz AD, Friedberg JW, et al. Disease, treatment, and outcome differences between men and women with follicular lymphoma in the United States. *Am J Hematol* 2016;91:770–5. <https://doi.org/10.1002/ajh.24401>.
- [98] Goldstein JS, Nastoupil LJ, Han X, Jemal A, Ward E, Flowers CR. Disparities in survival by insurance status in follicular lymphoma. *Blood* 2018;132:1159–66. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-839035>.
- [99] Terret C, Albrand G, Rainfray M, Soubeyran P. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review. *Expert Rev Hematol* 2015;8:329–41. <https://doi.org/10.1586/17474086.2015.1024650>.
- [100] Liu MA, DuMontier C, Murillo A, Hshieh TT, Bean JF, Soiffer RJ, et al. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Blood* 2019;134:374–82. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000758>.
- [101] Sorigue M, Sancho JM. Current prognostic and predictive factors in follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2018;97:209–27. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3154-z>.

- [102] Davies AJ. Clinical and molecular prognostic factors in follicular lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2006;8:359–67.
- [103] Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1587–94. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1587>.
- [104] Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, Grassi S, Guerrini F, Dondi A, et al. Minimal residual disease after conventional treatment significantly impacts on progression-free survival of patients with follicular lymphoma: the FIL FOLL05 trial. *Clin Cancer Res* 2014;20:6398–405. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0407>.
- [105] Rambaldi A, Carlotti E, Oldani E, Della Starza I, Baccharani M, Cortelazzo S, et al. Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105:3428–33. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2490>.
- [106] López-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, Smith T, Hagemeister F, Rodríguez MA, et al. Molecular response assessed by PCR is the most important factor predicting failure-free survival in indolent follicular lymphoma: Update of the MDACC series. *Ann Oncol* 2000;11:137–40. https://doi.org/10.1093/annonc/11.suppl_1.S137.
- [107] 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;132:49–58. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-816405>.
- [108] Lee SF, Ng TY, Wong FCS. The Value of Prognostic Nutritional Index in Follicular Lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2019;42:202–7. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000493>.
- [109] Umino K, Fujiwara SI, Ito S, Mashima K, Minakata D, Nakano H, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor level at diagnosis predicts transformation in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017;58:316–23. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1190975>.
- [110] Gine E, Montoto S, Bosch F, Arenillas L, Mercadal S, Villamor N, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17:1539–45. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl162>.
- [111] Mir F, Mattiello F, Grigg A, Herold M, Hiddemann W, Marcus R, et al. Follicular

- Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol* 2020;ajh.25973. <https://doi.org/10.1002/ajh.25973>.
- [112] Perea G, Altés A, Montoto S, López-Guillermo A, Domingo-Doménech E, Fernández-Sevilla A, et al. Prognostic indexes in follicular lymphoma: a comparison of different prognostic systems. *Ann Oncol* 2005;16:1508–13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi269>.
- [113] Alig S, Jurinovic V, Pastore A, Haebe S, Schmidt C, Zoellner A-K, et al. Impact of age on clinical risk scores in follicular lymphoma. *Blood Adv* 2019;3:1033–8. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019032136>.
- [114] Rimsza LM, Li H, Braziel RM, Spier CM, Persky DO, Dunlap J, et al. Impact of histological grading on survival in the SWOG S0016 follicular lymphoma cohort. *Haematologica* 2018;103:e151–3. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.175059>.
- [115] Chau I, Jones R, Cunningham D, Wotherspoon A, Maisey N, Norman AR, et al. Outcome of follicular lymphoma grade 3: is anthracycline necessary as front-line therapy? *Br J Cancer* 2003;89:36–42. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601006>.
- [116] Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM, Hans CP, Bociek RG, Bierman PJ, et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: the Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol* 2006;17:920–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl039>.
- [117] Shustik J, Quinn M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Sehn LH. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy. *Ann Oncol* 2011;22:1164–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq574>.
- [118] Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol* 2012;156:225–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08942.x>.
- [119] Wahlin BE, Sundström C, Sander B, Christensson B, Jeppsson-Ahlberg Å, Hjalmarsson E, et al. Higher World Health Organization grades of follicular lymphoma correlate with better outcome in two Nordic Lymphoma Group trials of rituximab without chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2014;55:288–95. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.802778>.
- [120] Koch K, Hoster E, Ziepert M, Unterhalt M, Ott G, Rosenwald A, et al. Clinical,

- pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: A joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol* 2016;27:1323–9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw185>.
- [121] Mercadal S, Pomares H, Sancho JM, Climent F, García O, Encuentra M, et al. Clinico-biological features, treatment and survival of 457 patients with histological Grades 3A and 1-2 follicular lymphoma mostly treated with immunochemotherapy. *Br J Haematol* 2016;172:470–3. <https://doi.org/10.1111/bjh.13502>.
- [122] Relander T, Johnson NA, Farinha P, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD. Prognostic Factors in Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:2902–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.1693>.
- [123] Pyo J, Won Kim K, Jacene HA, Sakellis CG, Brown JR, Van den Abbeele AD. End-Therapy Positron Emission Tomography for Treatment Response Assessment in Follicular Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2013;19:6566–77. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1511>.
- [124] Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: A pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol* 2016;34:3618–26. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.9440>.
- [125] Jiménez Londoño GA, García Vicente AM, Poblete García VM, Amo-Salas M, Calle Primo C, Ibañez García, et al. Valor de la 18F-FDG PET/TC basal en el linfoma folicular: comparación de las variables metabólicas y clínicas en la valoración pronóstica. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35:298–305. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2016.04.003>.
- [126] Liang J-H, Zhang Y-P, Xia J, Ding C-Y, Wu W, Wang L, et al. Prognostic Value of Baseline and Interim Total Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Measured on 18F-FDG PET-CT in Patients with Follicular Lymphoma. *Cancer Res Treat* 2019;51:1479–87. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.649>.
- [127] Tatsumi M, Isohashi K, Matsunaga K, Watabe T, Kato H, Kanakura Y, et al. Volumetric and texture analysis on FDG PET in evaluating and predicting treatment response and recurrence after chemotherapy in follicular lymphoma. *Int J Clin Oncol* 2019;24:1292–300. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01482-2>.
- [128] Zhou Y, Zhao Z, Li J, Zhang B, Sang S, Wu Y, et al. Prognostic values of baseline, interim and end-of therapy ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with follicular

- lymphoma. *Cancer Manag Res* 2019;Volume 11:6871–85.
<https://doi.org/10.2147/CMAR.S216445>.
- [129] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081–93. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3).
- [130] Major A, Hammes A, Schmidt MQ, Morgan R, Abbott D, Kamdar M. Evaluating Novel PET-CT Functional Parameters TLG and TMTV in Differentiating Low-grade Versus Grade 3A Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:39–46. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.609>.
- [131] Strati P, Ahmed MA, Fowler NH, Nastoupil LJ, Samaniego F, Fayad LE, et al. Pre-treatment maximum standardized uptake value predicts outcome after frontline therapy in patients with advanced stage follicular lymphoma. *Haematologica* 2020;105:1907–13.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230649>.
- [132] Barrington SF, Trotman J, Sahin D, Belada D, Davies A, MacEwan R, et al. Baseline PET-Derived Metabolic Tumor Volume Metrics Did Not Predict Outcomes in Follicular Lymphoma Patients Treated with First-Line Immunochemotherapy and Antibody Maintenance in the Phase III GALLIUM Study. *Blood* 2018;132:2882–2882. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2018-99-117235>.
- [133] Delfau-Larue M-H, van der Gucht A, Dupuis J, Jais J-P, Nel I, Beldi-Ferchiou A, et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv* 2018;2:807–16.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017015164>.
- [134] Leich E, Salaverria I, Bea S, Zettl A, Wright G, Moreno V, et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. *Blood* 2009;114:826–34.
<https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-198580>.
- [135] Weinberg OK, Ai WZ, Mariappan MR, Shum C, Levy R, Arber DA. “Minor” BCL2 breakpoints in follicular lymphoma: Frequency and correlation with grade and disease presentation in 236 cases. *J Mol Diagnostics* 2007;9:530–7.
<https://doi.org/10.2353/jmoldx.2007.070038>.
- [136] López-Guillermo A, Cabanillas F, McDonnell TI, McLaughlin P, Smith T, Pugh W, et al. Correlation of bcl-2 rearrangement with clinical characteristics and outcome in indolent follicular lymphoma. *Blood* 1999;93:3081–7.

- [137] Huet S, Szafer-Glusman E, Tesson B, Xerri L, Fairbrother WJ, Mukhyala K, et al. BCL2 mutations do not confer adverse prognosis in follicular lymphoma patients treated with rituximab. *Am J Hematol* 2017;92:515–9. <https://doi.org/10.1002/ajh.24701>.
- [138] Cheung K-JJ, Shah SP, Steidl C, Johnson N, Relander T, Telenius A, et al. Genome-wide profiling of follicular lymphoma by array comparative genomic hybridization reveals prognostically significant DNA copy number imbalances. *Blood* 2009;113:137–48. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-140616>.
- [139] d'Amore F, Chan E, Iqbal J, Geng H, Young K, Xiao L, et al. Clonal Evolution in t(14;18)-Positive Follicular Lymphoma, Evidence for Multiple Common Pathways, and Frequent Parallel Clonal Evolution. *Clin Cancer Res* 2008;14:7180–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0752>.
- [140] Horsman DE, Connors JM, Pantzar T, Gascoyne RD. Analysis of secondary chromosomal alterations in 165 cases of follicular lymphoma with t(14;18). *Genes Chromosom Cancer* 2001;30:375–82. <https://doi.org/10.1002/gcc.1103>.
- [141] Tsukamoto T, Kiyota M, Kawata E, Uoshima N, Tatekawa S, Chinen Y, et al. Detection of chromosomal abnormalities by G-banding and prognostic impact in follicular lymphoma in the rituximab era. *Int J Hematol* 2017;105:658–67. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2166-0>.
- [142] Viardot A, Möller P, Högel J, Werner K, Mechttersheimer G, Ho AD, et al. Clinicopathologic correlations of genomic gains and losses in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4523–30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.006>.
- [143] O'Shea D, O'Riain C, Gupta M, Waters R, Yang Y, Wrench D, et al. Regions of acquired uniparental disomy at diagnosis of follicular lymphoma are associated with both overall survival and risk of transformation. *Blood* 2009;113:2298–301. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174953>.
- [144] Schwaenen C, Viardot A, Berger H, Barth TFE, Bentink S, Döhner H, et al. Microarray-based genomic profiling reveals novel genomic aberrations in follicular lymphoma which associate with patient survival and gene expression status. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:39–54. <https://doi.org/10.1002/gcc.20617>.
- [145] O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, Waters R, Carlotti E, MacDougall F, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood* 2008;112:3126–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-154013>.

- [146] Weigert O, Weinstock DM. The promises and challenges of using gene mutations for patient stratification in follicular lymphoma. *Blood* 2017;130:1491–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-737353>.
- [147] Lockmer S, Ren W, Brodtkorb M, Østenstad B, Wahlin BE, Pan-Hammarström Q, et al. M7-FLIPI is not prognostic in follicular lymphoma patients with first-line rituximab chemo-free therapy. *Br J Haematol* 2020;188:259–67. <https://doi.org/10.1111/bjh.16159>.
- [148] Jurinovic V, Passerini V, Oestergaard M, Knapp A, Mundt K, Araf S, et al. Evaluation of the m7-FLIPI in Patients with Follicular Lymphoma Treated within the Gallium Trial: EZH2 mutation Status May be a Predictive Marker for Differential Efficacy of Chemotherapy. *Blood* 2019;134:122.
- [149] Alig S, Jurinovic V, Shahrokh Esfahani M, Haebe S, Passerini V, Hellmuth JC, et al. Evaluating upfront high-dose consolidation after R-CHOP for follicular lymphoma by clinical and genetic risk models. *Blood Adv* 2020;4:4451–62. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002546>.
- [150] Stevens WBC, Mendeville M, Redd R, Clear AJ, Bladergroen R, Calaminici M, et al. Prognostic relevance of CD163 and CD8 combined with EZH2 and gain of chromosome 18 in follicular lymphoma: A study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Haematologica* 2017;102:1413–23. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.165415>.
- [151] Huet S, Tesson B, Jais JP, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, et al. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol* 2018;19:549–61. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30102-5).
- [152] Mottok A, Jurinovic V, Farinha P, Rosenwald A, Leich E, Ott G, et al. FOXP1 expression is a prognostic biomarker in follicular lymphoma treated with rituximab and chemotherapy. *Blood* 2018;131:226–35. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-799080>.
- [153] Dekker JD, Park D, Shaffer AL, Kohlhammer H, Deng W, Lee BK, et al. Subtype-specific addiction of the activated B-cell subset of diffuse large B-cell lymphoma to FOXP1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E577–86. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524677113>.
- [154] Kridel R, Mottok A, Farinha P, Ben-Neriah S, Ennishi D, Zheng Y, et al. Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood* 2015;126:2118–27. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-649905>.
- [155] Xerri L, Bachy E, Fabiani B, Canioni D, Chassagne-Clément C, Dartigues-

- Cuillères P, et al. Identification of MUM1 as a prognostic immunohistochemical marker in follicular lymphoma using computerized image analysis. *Hum Pathol* 2014;45:2085–93. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.06.019>.
- [156] Yang Z, Ming X-F. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin Med Res* 2006;4:53–65.
- [157] Guilloton F, Caron G, Ménard C, Pangault C, Amé-Thomas P, Dulong J, et al. Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes. *Blood* 2012;119:2556–67. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-370908>.
- [158] Rimsza LM, Jaramillo MC. Indolent lymphoma: follicular lymphoma and the microenvironment--insights from gene expression profiling. *Hematology* 2014;2014:163–8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.163>.
- [159] Ansell SM. Malignant B Cells at the Helm in Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2641–2. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2165>.
- [160] Kiaii S, Clear AJ, Ramsay AG, Davies D, Sangaralingam A, Lee A, et al. Follicular Lymphoma Cells Induce Changes in T-Cell Gene Expression and Function: Potential Impact on Survival and Risk of Transformation. *J Clin Oncol* 2013;31:2654–61. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2137>.
- [161] Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood* 2010;115:289–95. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-235598>.
- [162] Yang Z-Z. Intratumoral CD4+CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression of infiltrating CD4+ T cells in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:3639–46. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3376>.
- [163] Yang Z-Z, Grote DM, Ziesmer SC, Niki T, Hirashima M, Novak AJ, et al. IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:1271–82. <https://doi.org/10.1172/JCI59806>.
- [164] Tian L, He Y, Zhang H, Wu Z, Li D, Zheng C. Comprehensive analysis of differentially expressed profiles of lncRNAs and mRNAs reveals ceRNA networks in the transformation of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett* 2018;16:882–90. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8722>.
- [165] Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004;351:2159–69. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041869>.

- [166] Sugimoto T, Watanabe T. Follicular Lymphoma: The Role of the Tumor Microenvironment in Prognosis. *J Clin Exp Hematop* 2016;56:1–19. <https://doi.org/10.3960/jslrt.56.1>.
- [167] Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood* 2006;108:2957–64. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-018218>.
- [168] Koch K, Hoster E, Unterhalt M, Ott G, Rosenwald A, Hansmann ML, et al. The composition of the microenvironment in follicular lymphoma is associated with the stage of the disease. *Hum Pathol* 2012;43:2274–81. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.03.025>.
- [169] Xerri L, Huet S, Venstrom JM, Szafer-Glusman E, Fabiani B, Canioni D, et al. Rituximab treatment circumvents the prognostic impact of tumor-infiltrating T-cells in follicular lymphoma patients. *Hum Pathol* 2017;64:128–36. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.03.023>.
- [170] Álvaro T, Lejeune M, Salvadó M-T, Lopez C, Jaén J, Bosch R, et al. Immunohistochemical Patterns of Reactive Microenvironment Are Associated With Clinicobiologic Behavior in Follicular Lymphoma Patients. *J Clin Oncol* 2006;24:5350–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4766>.
- [171] Carreras J, Lopez-Guillermo A, Roncador G, Villamor N, Colomo L, Martinez A, et al. High Numbers of Tumor-Infiltrating Programmed Cell Death 1–Positive Regulatory Lymphocytes Are Associated With Improved Overall Survival in Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1470–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.0513>.
- [172] Glas AM, Knoop L, Delahaye L, Kersten MJ, Kibbelaar RE, Wessels LA, et al. Gene-Expression and Immunohistochemical Study of Specific T-Cell Subsets and Accessory Cell Types in the Transformation and Prognosis of Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:390–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.1648>.
- [173] Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, Shumansky K, Spinelli JJ, Gill K, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 2005;106:2169–74. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1565>.
- [174] Klapper W, Hoster E, Rölver L, Schrader C, Janssen D, Tiemann M, et al. Tumor sclerosis but not cell proliferation or malignancy grade is a prognostic marker in advanced-stage follicular lymphoma: the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3330–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5833>.

- [175] Tzankov A, Meier C, Hirschmann P, Went P, Pileri SA, Dirnhofer S. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2008;93:193–200. <https://doi.org/10.3324/haematol.11702>.
- [176] Kridel R, Xerri L, Gelas-Dore B, Tan K, Feugier P, Vawda A, et al. The Prognostic Impact of CD163-Positive Macrophages in Follicular Lymphoma: A Study from the BC Cancer Agency and the Lymphoma Study Association. *Clin Cancer Res* 2015;21:3428–35. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3253>.
- [177] de Jong D, Koster A, Hagenbeek A, Raemaekers J, Veldhuizen D, Heisterkamp S, et al. Impact of the tumor microenvironment on prognosis in follicular lymphoma is dependent on specific treatment protocols. *Haematologica* 2009;94:70–7. <https://doi.org/10.3324/haematol.13574>.
- [178] Bolen CR, McCord R, Huet S, Frampton GM, Bourgon R, Jardin F, et al. Mutation load and an effector T-cell gene signature may distinguish immunologically distinct and clinically relevant lymphoma subsets. *Blood Adv* 2017;1:1884–90. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016000786>.
- [179] Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Østenstad B, Holte H, Brown PD, et al. Entourage: the immune microenvironment following follicular lymphoma. *Blood Cancer J* 2012;2:e52–e52. <https://doi.org/10.1038/bcj.2011.53>.
- [180] Malpeli G, Barbi S, Greco C, Zupo S, Bertolaso A, Scupoli MT, et al. MicroRNA signatures and Foxp3⁺ cell count correlate with relapse occurrence in follicular lymphoma. *Oncotarget* 2018;9:19961–79. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24987>.
- [181] Magnano L, Martínez A, Carreras J, Martínez-Trillos A, Giné E, Rovira J, et al. T-cell subsets in lymph nodes identify a subgroup of follicular lymphoma patients with favorable outcome. *Leuk Lymphoma* 2017;58:842–50. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1217525>.
- [182] Taskinen M, Jantunen E, Kosma V-M, Bono P, Karjalainen-Lindsberg M-L, Leppä S. Prognostic impact of CD31-positive microvessel density in follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Eur J Cancer* 2010;46:2506–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.014>.
- [183] Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and Clinical Implications of Transformation of Follicular Lymphoma to Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2426–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3260>.
- [184] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppä S, et al. Risk

- Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575–82.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7163>.
- [185] Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and Outcomes of Follicular Lymphoma Transformation in the Immunochemotherapy Era: A Report From the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 2013;31:3272–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.3990>.
- [186] Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol* 2018;5:e359–67.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30090-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30090-5).
- [187] Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, Dawson KL, Hainsworth J, Flowers CR, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: A report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood* 2015;126:851–7.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621375>.
- [188] Watanabe T, Tobinai K, Wakabayashi M, Morishima Y, Kobayashi H, Kinoshita T, et al. Outcomes after R-CHOP in patients with newly diagnosed advanced follicular lymphoma: a 10-year follow-up analysis of the JCOG0203 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e520–31. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30155-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30155-8).
- [189] Luminari S, Ferrari A, Manni M, Dondi A, Chiarenza A, Merli F, et al. Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:689–96.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1652>.
- [190] Steen CB, Leich E, Myklebust JH, Lockmer S, Wise JF, Wahlin BE, et al. A clinico-molecular predictor identifies follicular lymphoma patients at risk of early transformation after first-line immunotherapy. *Haematologica* 2019;104:E460–4.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209080>.
- [191] Madsen C, Clausen MR, Plesner TL, Pasanen A, Kuismanen T, Bentzen HH, et al. Up-front rituximab maintenance improves outcome in patients with follicular lymphoma: A collaborative nordic study. *Blood Adv* 2018;2:1562–71.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017673>.
- [192] Carlotti E, Wrench D, Matthews J, Iqbal S, Davies A, Norton A, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma may occur by divergent evolution from a common progenitor cell or by direct evolution

- from the follicular lymphoma clone. *Blood* 2009;113:3553–7.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174839>.
- [193] Green MR, Alizadeh AA. Common progenitor cells in mature B-cell malignancies: implications for therapy. *Curr Opin Hematol* 2014;21:333–40.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000049>.
- [194] Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented? *Blood* 2017;130:258–66.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-691345>.
- [195] Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-Based Analysis of Incidence and Outcome of Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5165–9.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0283>.
- [196] Montoto S. Treatment of patients with transformed lymphoma. *Hematology* 2015;2015:625–30. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.625>.
- [197] Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:vii78–82.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304>.
- [198] Gleeson M, Hawkes EA, Peckitt C, Wotherspoon A, Attygalle A, Sharma B, et al. Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era: the Royal Marsden experience 2003–2013. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1805–13.
<https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1265114>.
- [199] Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *Br J Haematol* 2013;163:487–95.
<https://doi.org/10.1111/bjh.12570>.
- [200] Rusconi C, Anastasia A, Chiarenza A, Marcheselli L, Cavallo F, Rattotti S, et al. Outcome of transformed follicular lymphoma worsens according to the timing of transformation and to the number of previous therapies. A retrospective multicenter study on behalf of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol* 2019;185:713–7. <https://doi.org/10.1111/bjh.15816>.
- [201] Magnano L, Balagué O, Dlouhy I, Rovira J, Karube K, Pinyol M, et al. Clinicobiological features and prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma component in the outcome of patients with previously untreated follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2799–805.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx407>.
- [202] Guirguis HR, Cheung MC, Piliotis E, Spaner D, Berinstein NL, Imrie K, et al.

- Survival of patients with transformed lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol* 2014;93:1007–14. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1991-y>.
- [203] Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29:3194–200. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0736>.
- [204] Bachy E, Brice P, Delarue R, Brousse N, Haioun C, Le Gouill S, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prirituximab era: effect of response quality on survival--A study from the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2010;28:822–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.7819>.
- [205] Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial. *Haematologica* 2019;104:2241–8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209932>.
- [206] Trotman J, Barrington SF, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1530–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30618-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30618-1).
- [207] Weisdorf DJ, Andersen JW, Glick JH, Oken MM. Survival after relapse of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: implications for marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1992;10:942–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.6.942>.
- [208] Montoto S, López-Guillermo A, Ferrer A, Camós M, Álvarez-Larrán A, Bosch F, et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: Analysis of prognostic factors. *Ann Oncol* 2002;13:523–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf119>.
- [209] Mozessohn L, Cheung MC, Crump M, Buckstein R, Berinstein N, Imrie K, et al. Chemoimmunotherapy resistant follicular lymphoma: predictors of resistance, association with transformation and prognosis. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2502–7. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.885513>.
- [210] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: An analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516–

22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7534>.
- [211] Lansigan F, Barak I, Pitcher B, Jung S-H, Cheson BD, Czuczman M, et al. The prognostic significance of PFS24 in follicular lymphoma following firstline immunotherapy: A combined analysis of 3 CALGB trials. *Cancer Med* 2019;8:165–73. <https://doi.org/10.1002/cam4.1918>.
- [212] Lockmer S, Østenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson A-S, Wahlin BE, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol* 2018;36:3315–23. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00262>.
- [213] Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, Boccomini C, Genuardi E, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. *Blood* 2013;122:3759–66. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-507319>.
- [214] Zohren F, Bruns I, Barth J, Pechtel S, Fenk R, Schroeder T, et al. Quantitative Real-Time PCR of Peripheral Blood t(14;18) Positive Cells Predicts Treatment Response and Long-Term Outcome in Patients with Follicular Lymphoma. *Blood* 2009;114:441–441. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.441.441>.
- [215] Pott C, Hoster E, Kehden B, Unterhalt M, Herold M, van der Jagt R, et al. Minimal Residual Disease Response at End of Induction and during Maintenance Correlates with Updated Outcome in the Phase III GALLIUM Study of Obinutuzumab- or Rituximab-Based Immunochemotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. *Blood* 2018;132:396–396. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2018-99-115930>.
- [216] Delfau-Larue MH, Boulland ML, Feugier P, Maisonneuve H, Casasnovas O, Haioun C, et al. Rituximab plus lenalidomide is as effective as immunochemotherapy in the eradication of molecular disease in untreated follicular lymphoma: RELEVANCE LYSA ancillary study. *Hematol Oncol* 2019;37:117–8. https://doi.org/10.1002/hon.77_2629.
- [217] Galimberti S, Genuardi E, Mazziotta F, Iovino L, Morabito F, Grassi S, et al. The Minimal Residual Disease in Non-Hodgkin's Lymphomas: From the Laboratory to the Clinical Practice. *Front Oncol* 2019;9:528. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00528>.
- [218] Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v83–90. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw400>.

- [219] López-Guillermo A, Caballero D, Canales M, Provencio M, Rueda A, Salar A. Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1–14. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.629897>.
- [220] Sorigue M, Tuset V, Sancho JM. Treatment of localized-stage follicular lymphoma. *Eur J Haematol* 2018;101:245–56. <https://doi.org/10.1111/ejh.13093>.
- [221] Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996;14:1282–90. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.4.1282>.
- [222] Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219–27. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01747-3](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01747-3).
- [223] 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;64:928–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.08.010>.
- [224] Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:489–97. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90028-2).
- [225] MacManus M, Fisher R, Roos D, O'Brien P, MacAnn A, Davis S, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular Lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol* 2018;36:2918–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9892>.
- [226] Tobin JWD, Rule G, Colvin K, Calvente L, Hodgson D, Bell S, et al. Outcomes of stage I/II follicular lymphoma in the PET era: an international study from the Australian Lymphoma Alliance. *Blood Adv* 2019;3:2804–11. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000458>.
- [227] Brady JL, Binkley MS, Hajj C, Chelius M, Chau K, Balogh A, et al. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by 18 F-FDG PET-CT: A collaborative study by ILROG. *Blood* 2019;133:237–45. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-843540>.
- [228] Ruella M, Filippi AR, Bruna R, Di Russo A, Magni M, Caracciolo D, et al. Addition of rituximab to involved-field radiation therapy prolongs progression-free survival in stage I-II follicular lymphoma: Results of a multicenter study. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:783–91.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.12.019>.
- [229] Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *J Clin Oncol* 1997;15:1110–7.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.1110>.
- [230] Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:516–22.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14110-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14110-4).
- [231] 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;15:424–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70027-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70027-0).
- [232] Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful Waiting in Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma in the Rituximab Era: Results of an F2-Study Database. *J Clin Oncol* 2012;30:3848–53.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.4474>.
- [233] Seto W-K, Chan TSY, Hwang Y-Y, Wong DK-H, Fung J, Liu KS-H, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2014;32:3736–43.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7081>.
- [234] Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. *Rev Med Virol* 2019:e2077. <https://doi.org/10.1002/rmv.2077>.
- [235] Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417–23.
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3175>.
- [236] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with

- therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0016>.
- [237] Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013;98:1107–14. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.082412>.
- [238] Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, Brewster M, Catalani O, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: Results from a two-stage, phase IB study. *J Clin Oncol* 2014;32:1782–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.2631>.
- [239] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122:1137–43. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-481341>.
- [240] Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598>.
- [241] Golay J, Da Roit F, Bologna L, Ferrara C, Leusen JH, Rambaldi A, et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. *Blood* 2013;122:3482–91. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-504043>.
- [242] Beers SA, Chan CHT, French RR, Cragg MS, Glennie MJ. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies. *Semin Hematol* 2010;47:107–14. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.01.001>.
- [243] Baech J, Hansen SM, Lund PE, Soegaard P, Brown P de N, Haaber J, et al. Cumulative anthracycline exposure and risk of cardiotoxicity; a Danish nationwide cohort study of 2440 lymphoma patients treated with or without anthracyclines. *Br J Haematol* 2018;183:717–26. <https://doi.org/10.1111/bjh.15603>.
- [244] Press OW, Palanca-Wessels MC. Selection of First-Line Therapy for Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1496–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.7315>.
- [245] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for

- Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- [246] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 2016;66:309–25.
<https://doi.org/10.3322/caac.21341>.
- [247] Martin P, Chen Z, Cheson BD, Robinson KS, Williams M, Rajguru SA, et al. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017;178:250–6. <https://doi.org/10.1111/bjh.14667>.
- [248] Sorigue M, Prusila REI, Jauhiainen J, Mercadal S, Postila A, Salmi P, et al. Incidence of solid cancer in patients with follicular lymphoma. *Acta Oncol (Madr)* 2019;58:1564–9. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643918>.
- [249] Gafter-Gvili A, Polliack A. Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies. *Leuk Lymphoma* 2016;57:512–9. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1110748>.
- [250] Winter AM, Nastoupil LJ, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, Link BK, et al. Outcomes of Follicular Lymphoma Patients Treated with Frontline Bendamustine and Rituximab: Impact of Histologic Grade and Early Progression on Overall Survival. *Blood* 2018;132:4146–4146. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2018-99-118530>.
- [251] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2019;37:984–91. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00605>.
- [252] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61763-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61763-2).
- [253] Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, 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;31:1506–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.0866>.
- [254] Olszewski AJ, Butera JN, Reagan JL, Castillo JJ. Outcomes of bendamustine- or

- cyclophosphamide-based first-line chemotherapy in older patients with indolent B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2020;ajh.25707.
<https://doi.org/10.1002/ajh.25707>.
- [255] Martinelli G, Hsu Schmitz S-F, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Follicular Lymphoma Receiving Single-Agent Rituximab at Two Different Schedules in Trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010;28:4480–4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4786>.
- [256] Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2018;379:934–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805104>.
- [257] Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of Action of Lenalidomide in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2803–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5363>.
- [258] Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Østenstad B, Mey UJM, Rauch D, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood* 2019;134:353–62. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-879643>.
- [259] Martin P, Jung S-H, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017;28:2806–12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx496>.
- [260] Tilly H, Morschhauser F, Casasnovas O, Molina TJ, Feugier P, Gouill S Le, et al. Lenalidomide in combination with R-CHOP (R2-CHOP) as first-line treatment of patients with high tumour burden follicular lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e403–10. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30131-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30131-5).
- [261] Al Khabori M, De Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:18–28. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr450>.
- [262] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma—Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.021>.
- [263] Maddocks K, Barr PM, Cheson BD, Little RF, Baizer L, Kahl BS, et al. Recommendations for Clinical Trial Development in Follicular Lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw255. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw255>.
- [264] Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*

- 2016;127:2055–63. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-624288>.
- [265] Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2815–24. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01073>.
- [266] Friedberg JW. Progress in advanced-stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:2363–5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.3083>.
- [267] Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial for Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *J Clin Oncol* 2014;32:3096–102. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.5853>.
- [268] Shadman M, Li H, Rimsza L, Leonard JP, Kaminski MS, Braziel RM, et al. Continued Excellent Outcomes in Previously Untreated Patients With Follicular Lymphoma After Treatment With CHOP Plus Rituximab or CHOP Plus 131I-Tositumomab: Long-Term Follow-Up of Phase III Randomized Study SWOG-S0016. *J Clin Oncol* 2018;36:697–703. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5083>.
- [269] Leonard JP, Nastoupil LJ, Flowers CR. Where to start? Upfront therapy for follicular lymphoma in 2018. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2018;2018:185–8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.185>.
- [270] Matasar MJ, Luminari S, Barr PM, Barta SK, Danilov A V, Hill BT, et al. Follicular Lymphoma: Recent and Emerging Therapies, Treatment Strategies, and Remaining Unmet Needs. *Oncologist* 2019;24:e1236–50. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0138>.
- [271] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized Controlled Trial of Yttrium-90–Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.076>.
- [272] Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, Milik AW, Ross CW, Moon SD, et al. Radioimmunotherapy of B-Cell Lymphoma with [¹³¹I]Anti-B1 (Anti-CD20) Antibody. *N Engl J Med* 1993;329:459–65. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308123290703>.
- [273] Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al. ¹³¹I-Tositumomab Therapy as Initial Treatment for Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041511>.

- [274] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.2015>.
- [275] Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, Viardot A, Keller U, et al. ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan as First-Line Treatment for Follicular Lymphoma: 30 Months of Follow-Up Data From an International Multicenter Phase II Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:308–13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.1553>.
- [276] Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I, Briones J, Caballero D, Sancho JM, et al. A Randomized Phase II Study Comparing Consolidation With a Single Dose Of 90y Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) (Z) Vs. Maintenance With Rituximab (R) For Two Years In Patients With Newly Diagnosed Follicular Lymphoma (FL) Responding To R-CHOP. Preliminary Results At 36 Months From Randomization. *Blood* 2013;122:369–369. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V122.21.369.369>.
- [277] Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:2667–74. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0982>.
- [278] Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;108:2540–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-013193>.
- [279] Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival. *Blood* 2008;111:4004–13. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116749>.
- [280] Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Randomized controlled trials in relapsed/refractory follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22:666–78.

<https://doi.org/10.1177/1078155215603230>.

- [281] Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2018;184:753–9. <https://doi.org/10.1111/bjh.15708>.
- [282] Link BK, Day B, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol* 2019;184:660–3. <https://doi.org/10.1111/bjh.15149>.
- [283] Morton LM, Curtis RE, Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N, et al. Second Malignancy Risks After Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Differences by Lymphoma Subtype. *J Clin Oncol* 2010;28:4935–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.1112>.
- [284] Damlaj M, El Fakih R, Hashmi SK. Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Rev* 2019;33:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.07.003>.
- [285] Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol* 2006;24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2200>.
- [286] Giri S, Bhatt VR, Verma V, Pathak R, Bociek RG, Vose JM, et al. Risk of Second Primary Malignancies in Patients With Follicular Lymphoma: A United States Population-based Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:569–74. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.028>.
- [287] Tward JD, Wendland MMM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;107:108–15. <https://doi.org/10.1002/cncr.21971>.
- [288] Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00447-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00447-7).
- [289] Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2259–66. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3656>.
- [290] Sorigue M, Sancho J-M. Recent landmark studies in follicular lymphoma. *Blood*

Rev 2019;35:68–80.

- [291] Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188–99. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>.
- [292] Leonard J, Trneny M, Izutsu K, Fowler N, Hong X, Zhang H, et al. AUGMENT phase III study: Lenalidomide/rituximab (R2) improved efficacy over rituximab/placebo in relapsed/refractory follicular patients irrespective of POD24 status. *Hematol Oncol* 2019;37:114–5. https://doi.org/10.1002/hon.75_2629.
- [293] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.771>.
- [294] Montoto S, Matthews J, Greaves P, Lillington D, Anderson D, Gribben JG, et al. Myeloablative chemotherapy for chemo-sensitive recurrent follicular lymphoma: potential benefit in second relapse. *Haematologica* 2013;98:620–5. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.069583>.
- [295] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, Lopez-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014–21. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723>.
- [296] Hess G, Meyer RG. Transplantation in follicular lymphoma: not "yes or no" but "whom and when". *Haematologica* 2013;98:1333–4. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091538>.
- [297] Hess G. The role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31:31–40. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2017.10.009>.
- [298] Norman JE, Schouten HC, Dreger P, Robinson SP. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:787–97. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0372-5>.
- [299] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:1631–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.021>.

- [300] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.022>.
- [301] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1409–14. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.83>.
- [302] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746–53. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.010>.
- [303] van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1205>.
- [304] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037–56. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>.
- [305] Sureda A, Zhang M-J, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733–42. <https://doi.org/10.1002/cncr.31264>.
- [306] Lunning MA, Migliacci JC, Hilden P, Devlin SM, Castro-Malaspina H, Giralt S, et al. The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapsed and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of ≤ 12 months. *Br J Haematol* 2016;173:260–4. <https://doi.org/10.1111/bjh.13947>.
- [307] Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the

- GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128–35.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2010.030320>.
- [308] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation for Follicular Lymphoma at the Time of Second or Subsequent Remission: Long-Term Follow-Up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554–9.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.8327>.
- [309] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: A long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722–8.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdn691>.
- [310] Friedberg JW. How I treat double-hit lymphoma. *Blood* 2017;130:590–6.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-737320>.
- [311] Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA, et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Follicular Lymphoma: A Report of the Canadian Blood and Marrow Transplant Group. *J Clin Oncol* 2013;31:1164–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.0693>.
- [312] Fisher RL, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8447–52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.1674>.
- [313] Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, Levy R, Rosenberg SA, Sigal BM, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013;122:981–7.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-491514>.
- [314] Monga N, Nastoupil L, Garside J, Quigley J, Hudson M, O'Donovan P, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. *Ann Hematol* 2019;98:175–83. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3501-8>.
- [315] Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels EA. Contributions of subtypes of non-Hodgkin lymphoma to mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:174–9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0921>.
- [316] Mounier M, Bossard N, Belot A, Remontet L, Iwaz J, Dandoit M, et al. Trends in excess mortality in follicular lymphoma at a population level. *Eur J Haematol* 2015;94:120–9. <https://doi.org/10.1111/ejh.12403>.
- [317] Pulte D, Gondos A, Brenner H. Ongoing Improvement in Outcomes for Patients Diagnosed as Having Non-Hodgkin Lymphoma From the 1990s to the Early 21st Century. *Arch Intern Med* 2008;168:469.

- <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.125>.
- [318] 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;37:144–52. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00400>.
- [319] Risdall R, Hoppe RT, Warnke R. Non-hodgkin's lymphoma. A study of the evolution of the disease based upon 92 autopsied cases. *Cancer* 1979;44:529–42. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197908\)44:2<529::AID-CNCR2820440222>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197908)44:2<529::AID-CNCR2820440222>3.0.CO;2-Y).
- [320] Garvin AJ, Simon RM, Osborne CK, Merrill J, Young RC, Berard CW. An autopsy study of histologic progression in non-Hodgkin's lymphomas 192 cases from the national cancer institute. *Cancer* 1983;52:393–8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830801\)52:3<393::AID-CNCR2820520302>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830801)52:3<393::AID-CNCR2820520302>3.0.CO;2-M).
- [321] Hester LL, Park SI, Wood WA, Stürmer T, Brookhart MA, Lund JL. Cause-specific mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Cancer* 2019;125:1101–12. <https://doi.org/10.1002/cncr.31821>.
- [322] Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, et al. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol* 2017;35:520–7. <https://doi.org/10.1002/hon.2378>.
- [323] Cheah CY, Chihara D, Ahmed M, Davis RE, Nastoupil LJ, Phansalkar K, et al. Factors influencing outcome in advanced stage, low-grade follicular lymphoma treated at MD Anderson Cancer Center in the rituximab era. *Ann Oncol* 2016;27:895–901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw026>.
- [324] Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91:1096–101. <https://doi.org/10.1002/ajh.24492>.
- [325] Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Positron-emission tomography-based staging reduces the prognostic impact of early disease progression in patients with follicular lymphoma. *Eur J Cancer* 2020;126:78–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.006>.
- [326] Seymour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of

- early progression. *Haematologica* 2018;haematol.2018.209015.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209015>.
- [327] Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, Szczepanowski M, Horn H, Dreyling MH, et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood* 2016;128:1112–20.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717355>.
- [328] Cottreau AS, Versari A, Luminari S, Dupuis J, Chartier L, Casasnovas RO, et al. Prognostic model for high-tumor-burden follicular lymphoma integrating baseline and end-induction PET: a LYSA/FIL study. *Blood* 2018;131:2449–53.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-816298>.
- [329] Maurer MJ, Jakobsen LH, Habermann TM, Nowakowski GS, Ansell SM, Thompson CA, et al. Outcomes after early transformation (tPOD24) vs. early follicular lymphoma progression (fPOD24) in follicular lymphoma treated with frontline immunochemotherapy. *Hematol Oncol* 2019;37:231–2.
https://doi.org/10.1002/hon.44_2630.
- [330] Sorigue M, Oliveira A, Mercadal S, Tapia G, Climent F, Perez-Roca L, et al. m7FLIPI and targeted sequencing in high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol* 2019;37:564–8. <https://doi.org/10.1002/hon.2674>.
- [331] Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, Savage KJ, Villa DR, Scott DW, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood* 2019;134:761–4.
<https://doi.org/10.1182/blood.2019000258>.
- [332] Pon JR, Marra MA. Clinical impact of molecular features in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Blood* 2016;127:181–6.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-658401>.
- [333] Ballman K V. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol* 2015;33:3968–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3651>.
- [334] Jacobson CA, Freedman AS. Rethinking Prognosis and Therapy for Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2489–91.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3256>.
- [335] Andersen CL, Asmar F, Klausen T, Hasselbalch H, Grønbaek K. Somatic mutations of the CREBBP and EP300 genes affect response to histone deacetylase inhibition in malignant DLBCL clones. *Leuk Res Reports* 2013;2:1–3. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2012.10.002>.
- [336] Silva A, Bassim S, Sarkozy C, Mottok A, Lackraj T, Jurinovic V, et al. Convergence of risk prediction models in follicular lymphoma. *Haematologica* 2019;104:e252–5. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209031>.

- [337] Bolen CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Huet S, Salles G, et al. Treatment-dependence of high-risk gene expression signatures in de novo follicular lymphoma. *Hematol Oncol* 2019;37:193–4. https://doi.org/10.1002/hon.7_2630.
- [338] Brodtkorb M, Lingjaerde OC, Huse K, Troen G, Hystad M, Hilden VI, et al. Whole-genome integrative analysis reveals expression signatures predicting transformation in follicular lymphoma. *Blood* 2014;123:1051–4. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-512392>.
- [339] Tobin JWD, Keane C, Gunawardana J, Mollee P, Birch S, Hoang T, et al. Progression of Disease Within 24 Months in Follicular Lymphoma Is Associated With Reduced Intratumoral Immune Infiltration. *J Clin Oncol* 2019;37:3300–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02365>.
- [340] Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909–18.
- [341] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>.
- [342] Samols MA, Smith NE, Gerber JM, Vuica-Ross M, Gocke CD, Burns KH, et al. Software-Automated Counting of Ki-67 Proliferation Index Correlates With Pathologic Grade and Disease Progression of Follicular Lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2013;140:579–87. <https://doi.org/10.1309/AJCPTMA1F6LWYTQV>.
- [343] Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, van der Laak J, Berger F, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematop* 2009;2:103–11. <https://doi.org/10.1007/s12308-009-0036-x>.
- [344] Mahmoud AZ, George TI, Czuchlewski DR, Zhang Q-Y, Wilson CS, Sever CE, et al. Scoring of MYC protein expression in diffuse large B-cell lymphomas: concordance rate among hematopathologists. *Mod Pathol* 2015;28:545–51. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.140>.
- [345] Sander B, de Jong D, Rosenwald A, Xie W, Balagué O, Calaminici M, et al. The reliability of immunohistochemical analysis of the tumor microenvironment in follicular lymphoma: A validation study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Haematologica* 2014;99:715–25. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.095257>.
- [346] Hirayama A V., Gauthier J, Hay KA, Voutsinas JM, Wu Q, Pender BS, et al. High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell

- immunotherapy. *Blood* 2019;134:636–40.
<https://doi.org/10.1182/blood.2019000905>.
- [347] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric antigen receptor T Cells in refractory B-Cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377:2545–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566>.
- [348] Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184:524–35. <https://doi.org/10.1111/bjh.15720>.
- [349] Federico M, Mannina D, Versari A, Ferrero S, Marcheselli L, Boccomini C, et al. Response oriented maintenance therapy in advanced follicular lymphoma. Results of the interim analysis of the FOLL12 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol* 2019;37:153–4.
https://doi.org/10.1002/hon.110_2629.
- [350] Li W, Sun Z. Mechanism of Action for HDAC Inhibitors—Insights from Omics Approaches. *Int J Mol Sci* 2019;20:1616. <https://doi.org/10.3390/ijms20071616>.
- [351] Desmots F, Roussel M, Pangault C, Llamas-Gutierrez F, Pastoret C, Guiheneuf E, et al. Pan-HDAC Inhibitors Restore PRDM1 Response to IL21 in CREBBP-Mutated Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2019;25:735–46.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1153>.
- [352] Lue JK, Prabhu SA, Liu Y, Gonzalez Y, Verma A, Mundi PS, et al. Precision Targeting with EZH2 and HDAC Inhibitors in Epigenetically Dysregulated Lymphomas. *Clin Cancer Res* 2019;25:5271–83. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3989>.
- [353] Lue JK, Amengual JE. Emerging EZH2 Inhibitors and Their Application in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2018;13:369–82.
<https://doi.org/10.1007/s11899-018-0466-6>.
- [354] Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, McKay P, Phillips T, Assouline S, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30441-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30441-1).
- [355] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruvilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804641>.
- [356] Armand P, Janssens AM, Gritti G, Radford J, Timmerman JM, Pinto A, et al. Efficacy and safety results from CheckMate 140, a phase 2 study of nivolumab

- for relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* 2020.
<https://doi.org/10.1182/blood.2019004753>.
- [357] Addeo A, Banna GL, Weiss GJ. Tumor Mutation Burden—From Hopes to Doubts. *JAMA Oncol* 2019;5:934. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0626>.
- [358] Lee M, Samstein RM, Valero C, Chan TA, Morris LGT. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2019;1–4. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1631136>.
- [359] Heeke S, Hofman P. Tumor mutational burden assessment as a predictive biomarker for immunotherapy in lung cancer patients: getting ready for prime-time or not? *Transl Lung Cancer Res* 2018;7:631–8.
<https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.08.04>.
- [360] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583>.
- [361] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by Copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3898–905.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4648>.
- [362] Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912–22.
<https://doi.org/10.1200/JCO.18.00915>.
- [363] Younes A, Ansell S, Fowler N, Wilson W, de Vos S, Seymour J, et al. The landscape of new drugs in lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:335–46.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.205>.
- [364] Younes A, Berdeja JG, Patel MR, Flinn I, Gerecitano JF, Neelapu SS, et al. Safety, tolerability, and preliminary activity of CUDC-907, a first-in-class, oral, dual inhibitor of HDAC and PI3K, in patients with relapsed or refractory lymphoma or multiple myeloma: an open-label, dose-escalation, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:622–31. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00584-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00584-7).
- [365] Sorigue M, Cañamero E, Sancho J. Precision medicine in follicular lymphoma: Focus on predictive biomarkers. *Hematol Oncol* 2020:hon.2781.
<https://doi.org/10.1002/hon.2781>.
- [366] Rossi D, Brusca A, La Cava P, Galimberti S, Ciabatti E, Luminari S, et al. The genotype of MLH1 identifies a subgroup of follicular lymphoma patients who do not benefit from doxorubicin: FIL-FOLL study. *Haematologica* 2015;100:517–24. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.108183>.

- [367] Burack R, Li H, Spence J, Adlowitz D, Rimsza L, Braziel R, et al. Subclonal Mutations of TP53 Are Common in Untreated Follicular Lymphoma and Mutation Status Is Predictive of PFS When CHOP Is Combined with 131-Iodine Tositumomab but Not with Rituximab: An Analysis of SWOG S0016. *Blood* 2018;132:919. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111399>.
- [368] Canioni D, Salles G, Mounier N, Brousse N, Keuppens M, Morschhauser F, et al. High Numbers of Tumor-Associated Macrophages Have an Adverse Prognostic Value That Can Be Circumvented by Rituximab in Patients With Follicular Lymphoma Enrolled Onto the GELA-GOELAMS FL-2000 Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:440–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.8298>.
- [369] Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg M-L, Nyman H, Eerola L-M, Leppa S. A High Tumor-Associated Macrophage Content Predicts Favorable Outcome in Follicular Lymphoma Patients Treated with Rituximab and Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vincristine-Prednisone. *Clin Cancer Res* 2007;13:5784–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0778>.
- [370] Sarkozy C, Seymour JF, Ferme C, Caballero D, Ghesquieres H, Leppa S, et al. Rituximab maintenance obviates the poor prognosis associated with circulating lymphoma cells in patients with follicular lymphoma. *Blood* 2014;123:2740–2. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553693>.
- [371] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZS, Salles G, et al. ⁹⁰Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1977–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6400>.
- [372] Kim HS, Cha H, Kim J, Park WY, Choi Y La, Sun JM, et al. Genomic scoring to determine clinical benefit of immunotherapy by targeted sequencing. *Eur J Cancer* 2019;120:65–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.001>.
- [373] Klempner SJ, Fabrizio D, Bane S, Reinhart M, Peoples T, Ali SM, et al. Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker for Response to Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Current Evidence. *Oncologist* 2020;25:e147–59. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0244>.
- [374] Kim JY, Kronbichler A, Eisenhut M, Hong SH, van der Vliet HJ, Kang J, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11:1798. <https://doi.org/10.3390/cancers11111798>.
- [375] Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, Halpenny D, Fidelle M, Rizvi H, et al.

- Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1437–44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy103>.
- [376] Westin JR, Chu F, Zhang M, Fayad LE, Kwak LW, Fowler N, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:69–77. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70551-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70551-5).
- [377] Polley M-YC, Freidlin B, Korn EL, Conley BA, Abrams JS, McShane LM. Statistical and Practical Considerations for Clinical Evaluation of Predictive Biomarkers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2013;105:1677–83. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt282>.
- [378] Strongman H, Gadd S, Matthews A, Mansfield KE, Stanway S, Lyon AR, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet* 2019;394:1041–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31674-5).
- [379] Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: Influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018;36:2395–404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8960>.
- [380] Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer Sci* 2019;110:6–15. <https://doi.org/10.1111/cas.13837>.
- [381] Ohgami RS, Rosenwald A, Bagg A. Next-Generation Sequencing for Lymphomas. *J Mol Diagnostics* 2018;20:163–5. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2018.01.002>.
- [382] Hung SS, Meissner B, Chavez EA, Ben-Neriah S, Ennishi D, Jones MR, et al. Assessment of Capture and Amplicon-Based Approaches for the Development of a Targeted Next-Generation Sequencing Pipeline to Personalize Lymphoma Management. *J Mol Diagnostics* 2018;20:203–14. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.010>.
- [383] Freedman AN, Klabunde CN, Wiant K, Enewold L, Gray SW, Filipinski KK, et al. Use of Next-Generation Sequencing Tests to Guide Cancer Treatment: Results From a Nationally Representative Survey of Oncologists in the United States. *JCO Precis Oncol* 2018:1–13. <https://doi.org/10.1200/po.18.00169>.
- [384] Sheikine Y, Kuo FC, Lindeman NI. Clinical and Technical Aspects of Genomic

- Diagnostics for Precision Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:929–33.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7539>.
- [385] Manolio TA, Rowley R, Williams MS, Roden D, Ginsburg GS, Bult C, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. *Lancet* 2019;394:511–20. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31140-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31140-7).
- [386] Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *Lancet Oncol* 2016;17:e81–6. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00620-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00620-8).
- [387] Prasad V, Obley A. Is “Precision Medicine” Ready to Use in Primary Care Practice? No: It Is Barely Ready for Testing. *Am Fam Physician* 2017;96:769–70.
- [388] Prasad V. The precision-oncology illusion. *Nature* 2016;537:S63–S63.
<https://doi.org/10.1038/537S63a>.
- [389] Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, Gros A, Merlio JP, Pastoret C, et al. The Need for a Consensus Next-generation Sequencing Panel for Mature Lymphoid Malignancies. *HemaSphere* 2019;3:e169.
<https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000169>.
- [390] Tan O, Shrestha R, Cunich M, Schofield DJ. Application of next-generation sequencing to improve cancer management: A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Clin Genet* 2018;93:533–44.
<https://doi.org/10.1111/cge.13199>.
- [391] McKenzie AJ, H. Dilks H, Jones SF, Burris H. Should next-generation sequencing tests be performed on all cancer patients? *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19:89–93. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1564043>.
- [392] Araf S, Wang J, Korfi K, Pangault C, Kotsiou E, Rio-Machin A, et al. Genomic profiling reveals spatial intra-tumor heterogeneity in follicular lymphoma. *Leukemia* 2018;32:1258–63. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0043-y>.
- [393] Mir F, Barrington SF, Brown H, Nielsen T, Sahin D, Meignan M, et al. Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. *Blood* 2020;135:1214–8.
<https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019001091>.
- [394] Battaglin F, Lenz H-J. What Should We Do Better? Lessons from Negative Results of a Biomarker Validation Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2019;111:754–6. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy217>.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1. TABLAS

LISTA DE TABLAS DEL ANEXO 1

Tabla 1. Alteraciones genéticas recurrentes en LF	111-112
Tabla 2. Factores pronósticos en el LF y mecanismo por el cual tienen impacto en la supervivencia	113
Tabla 3. Índices pronósticos clásicos en LF	114-115
Tabla 4. Incidencia de TH en pacientes tratados con estrategias terapéuticas modernas.	116
Tabla 5. Tratamiento de primera línea del LF	117
Tabla 6. Eficacia en ensayo clínico de los tratamientos de primera línea para LF con alta carga tumoral	118
Tabla 7. Supervivencia de los pacientes con LF tratados con estrategias modernas	119

Tabla 1. Alteraciones genéticas recurrentes en LF

Alteración	Vía / grupo funcional	Frecuencia aproximada
Mutación inactivadora de KMT2D	Modificadores de histona. Mantenimiento del programa de centro germinal. Supresión del programa de diferenciación plasmocítica.	80%
Mutación inactivadora de CREBBP		60%
Mutaciones en la familia HIST1		35%
Mutación activadora de EZH2		20%
Mutación inactivadora de EP300		15%
Mutación inactivadora de KMT2C		13%
Ganancia (translocación, mutación u otra ganancia de función) de BCL6	Aumento de actividad de BCL6. Mantenimiento del programa de centro germinal. Supresión del programa de diferenciación plasmocítica.	15%
Mutación activadora de MEF2B		10%
Mutación de ARID1A	Estructura terciaria y cuaternaria del ADN	10%
Mutación de ARID1B		5%
Mutación de SMARCA4		5%
Mutación de BCL7A		5%
Mutación inactivadora (o pérdida) de SESTRIN1	Activación constitutiva de la vía mTORC1. Aumento de proliferación y supervivencia	20%
Mutación activadora de RRAGC		10%
Mutación de ATP6V1B2		10%
Mutación de ATP6AP1		10%

Alteración	Vía / grupo funcional	Frecuencia aproximada
Glucosilación de la cadena variable de IGH	Activación constitutiva de la vía BCR. Aumento de proliferación y supervivencia	85%
Mutación activadora (o ganancias) de CARD11		15%
Mutación activadora de FOXO1		10%
Mutación inactivadora (o pérdida) de TNFAIP3		5%
Mutación activadora de STAT6	Activación constitutiva de la vía JAK/STAT. Aumento de proliferación y supervivencia	10%
Mutación inactivadora de SOCS1		10%
Mutación de NOTCH1	Incierta	<5%
Mutación de NOTCH2		<5%
Mutación inactivadora (o pérdida) de TNFRSF14	Evasión inmune	40%
Mutación de EPHA7		70%
Mutación de OCT2	Incierta	5%

Tabla 2. Factores pronósticos en el LF y mecanismo por el cual tienen impacto en la supervivencia

Factor pronóstico	Adverso	Mecanismo propuesto	Robustez de la correlación
Edad	Mayor	Tolerancia al tratamiento	Sólida
Género	Varón	Biología adversa?	Incierta
Comorbilidad	Presente	Tolerancia al tratamiento	Poco explorado
Número de áreas ganglionares y afectación extraganglionar	Mayor	Carga tumoral	Sólida
LDH	Elevada	Carga tumoral/TH subyacente	Sólida
Estadio	Avanzado	Carga tumoral	Sólida
Signos B	Presentes	Carga tumoral/ TH subyacente	Sólida
ECOG PS	Alto	Tolerancia al tratamiento/ TH subyacente	Sólida
Afectación medular	Presente	Carga tumoral	Sólida
VSG	Elevada	¿?	Sólida
Hemoglobina y plaquetas	Disminuidos	Carga tumoral	Sólida
Diámetro máximo de la lesión mayor	Mayor	Carga tumoral	Sólida
Albúmina	Disminuida	Tolerancia al tratamiento > carga tumoral	Sólida
Transformación histológica	Presente	Biología adversa	Sólida
Volumen metabólico	Elevado	Carga tumoral	Incierta
Mutación de TP53	Presente	Biología adversa	Sólida
Mutación de EP300	Presente	Biología adversa	Poco explorada

Tabla 3. Índices pronósticos clásicos en LF. Adaptado de Sorigue y Sancho.

	Población de derivación	Factor pronóstico	Puntos	Categoría de riesgo	Porcentaje de pacientes	SG a 5 años
IPI	3273 pacientes con linfoma agresivo	- Edad >60 - ECOG PS > 1 - Núm. regiones extraganglionares afectas >1 - LDH sérica elevada - Estadio Ann Arbor III-IV	1 por cada factor	Bajo ≤ 1	49	88.1%
				Bajo - Intermedio 2	31	70.9%
				Alto - Intermedio 3	15	57.4%
				Alto ≥ 4	5	43.6%
ILI	987 pacientes con LF (clasificación de Kiel) tratados sin inmunoterapia	- Edad >60 - VSG ≥ 30 - Síntomas B - Núm. regiones extraganglionares afectas >1 - LDH sérica elevada - Género masculino	1 por cada factor	Bajo ≤ 1	64	90%
				Intermedio 2	23	75%
				Alto ≥ 3	13	38%
FLIPI	1795 pacientes con LF (clasificaciones de Kiel y Working Formulation) tratados sin inmunoterapia	- Edad >60 - Estadio Ann Arbor III-IV - Hemoglobina <120 d/L - LDH sérica elevada - Núm. regiones ganglionares afectas >4	1 por cada factor	Bajo ≤ 1	36	90.6%
				Intermedio 2	37	77.6%
				Alto ≥ 3	27	52.5%
FLIPI2	942 pacientes con LF (clasificación OMS) tratados desde la introducción de la inmunoterapia	- Edad >60 - Afectación de médula ósea - Hemoglobina <120 d/L - B2M sérica elevada - Diámetro máximo de la mayor lesión >6 cm	1 por cada factor	Bajo 0	20	98% (PFS a 3a: 90.9%)
				Intermedio 1-2	53	88% (PFS a 3a: 69.3%)
				Alto ≥ 3	27	77% (PFS a 3a: 51.3%)
PRIMA-PI	1025 pacientes con LF (ensayo PRIMA)	-B2M sérica > 3 mg/L) - Afectación de médula ósea		Bajo (no afectación MO y B2M normal)	34	69% (PFS a 5a)
				Intermedio (afectación MO y B2M normal)	34	55% (PFS a 5a)
				Alto (B2M elevada)	32	37% (PFS a 5a)

	Población de derivación	Factor pronóstico	Puntos	Categoría de riesgo	Porcentaje de pacientes	SG a 5 años
FLEX	1004 pacientes con LF (ensayo GALLIUM)	<ul style="list-style-type: none"> - ECOG PS > 1 - Género masculino - B2M sérica elevada - Recuento de células "natural killer" < 100/μL - LDH sérica elevada - Hemoglobina <120 d/L - Suma del producto de los diámetros de las 6 lesiones mayores > 9320 mm³ - Núm. regiones extraganglionares afectas >2 - Grado histológico 3a 	1 por cada factor	Bajo 0-2	64	97% (OS a 3a)
				Alto 3-9	36	87% (OS a 3a)

Tabla 4. Incidencia de TH en pacientes tratados con estrategias terapéuticas modernas.

Estudio referencia	Diseño	Confirmación histológica necesaria	Número de pacientes	Seguimiento	Tratamiento	TH
ARISTOTLE	Retrospectivo	Sí	8116	87 meses	Varios	7.7% a 10a
NLCS	Prospectivo observacional	No	2652	6.8 años	Principalmente IQT	14.3%
M39035/ML16865	Ensayo clínico fase 3	No	82	10 años	R+/-Interferón	2.3%/año los 10 primeros años
FOLL05	Ensayo clínico fase 3	Sí	504	84 meses	RCHOP, RCVP, RFM	2.9% a 8 a
JCOG0203	Ensayo clínico fase 3	No	300	10 años	RCHOP	9.4%
Registro Danés	Retrospectivo	Sí	733	4.7 años	IQT, Principalmente RCHOP, RCVP	1.7% a 5 a

Tabla 5. Tratamiento de primera línea del LF

		Estándar	Alternativas menos habituales/experimentales	Alternativas desaconsejadas	
Inducción	Anticuerpo monoclonal	Rituximab	--	--	
		Obinutuzumab	--	--	
	Quimioterapia	CHOP	--	--	
		Bendamustina	--	--	
		--	CVP	--	
		--	Ninguno (monoterapia con rituximab)	--	
		--	--	Combinaciones con fludarabina	
	Agentes dirigidos	--	Lenalidomida	--	
	Post-inducción	Consolidación/ Mantenimiento	--	--	TAPH
			--	Radioinmunoterapia	--
--			--	Vacunas anti-idiotipo	
Anti-CD20			--	--	
Ninguno			--	--	

Tabla 6. Eficacia en ensayo clínico de los tratamientos de primera línea para LF con alta carga tumoral

	Número de pacientes	SLP	SG
Inducción sin mantenimiento			
IQT	513	4.1 a (mediana)	80% (10 a)
RCHOP	267/165	42% (10 a) / 49% (8 a)	81% (10 a) / 83% (10 a)
RB	139	+/- 60% (5 a)	
RCVP	168	42% (8 a)	85% (10 a)
RFM	171	52% (8 a)	79% (10 a)
RIT	74	58% (3 a)	--
CHOP + RIT	267	56% (10 a)	75% (10 a)
Inducción con mantenimiento			
RCHOP	203	77% (3 a)	--
RB	341	81% (3 a)	--
RCVP	57	77% (3 a)	--
IQT	505	10.5 a (mediana)	80% (10 a)
OCHOP	196	82% (3 a)	--
OB	345	85% (3 a)	--
OCVP	60	77% (3 a)	--
Rituximab-lenalidomida	513	77% (3 a)	--
Rituximab	269	---	75% (10 a)

Los resultados de estudios con aleatorización del tratamiento de mantenimiento pueden ser superiores por la exclusión de pacientes que no obtienen remisión con la inducción.

Tabla 7. Supervivencia de los pacientes con LF tratados con estrategias modernas

Estudio	Número de pacientes	FLIPI alto riesgo	Régimen de primera línea	SLP a 10 años	SG a 10 años
JCOG0203	300	26%	RCHOP	33-39%	81-85%
SWOG0016	531	22-27%	RCHOP o CHOP-RIT	49%	79%
M39035/ ML1686	269	40%	Rituximab con o sin interferón	---	75%
FOLL05	504	37%	RCHOP, RCVP, RFM	42-52% (8a)	79-85% (8a)
GITMO-ILL	66	Todos IPI>2	RCHOP	29% (13a)	68% (13a)
PRIMA	607 (para el análisis de larga supervivencia)	37%	IQT (mayoritariamente RCHOP y RCVP) con o sin MTO con rituximab	53.4% (MTO) y 41% (sin MTO)*	80%
Clínica Mayo, Universidad de Iowa y dos hospitales de Lyon	1654	28%	Varios; IQT (51%), monitorización activa (27%), rituximab en monoterapia (10%)	---	77-80%
Hospital Clínic	348	30%	Varios; principalmente RCHOP (63%), RCVP (25%)	53%	72%

*Tiempo hasta el siguiente tratamiento

10.2 ANEXO 2. PUBLICACIONES RELACIONADAS

10.2.1 Artículo 1. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome	121
10.2.2 Artículo 2. m7FLIPI and targeted sequencing in high-risk follicular lymphoma	129

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Mercadal S, Alonso S, Fernández-Álvarez R, García O, Moreno M, Pomares H, Alcoceba M, González-García E, Motlló C, González-Barca E, Martín A, Sureda A, Caballero D, Ribera JM, Sancho JM. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *Hematol Oncol.* 2017;35:520-527. doi: 10.1002/hon.2378.

Sorigue M, Oliveira A, Mercadal S, Tapia G, Climent F, Perez-Roca L, Lorences I, Domingo-Domenech E, Cabezon M, Navarro JT, Gonzalez-Barca E, Zamora L, Ribera JM, Sureda A, Armengol MP, Sancho JM. m7FLIPI and targeted sequencing in high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37:564-568. doi: 10.1002/hon.2674

Sorigue M, Oliveira A, Mercadal S, Tapia G, Climent F, Perez-Roca L, Lorences I, Domingo-Domenech E, Cabezon M, Navarro JT, Gonzalez-Barca E, Zamora L, Ribera JM, Sureda A, Armengol MP, Sancho JM. m7FLIPI and targeted sequencing in high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37:564-568. doi: 10.1002/hon.2674

Sorigue M, Oliveira A, Mercadal S, Tapia G, Climent F, Perez-Roca L, Lorences I, Domingo-Domenech E, Cabezon M, Navarro JT, Gonzalez-Barca E, Zamora L, Ribera JM, Sureda A, Armengol MP, Sancho JM. m7FLIPI and targeted sequencing in high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37:564-568. doi: 10.1002/hon.2674

Sorigue M, Oliveira A, Mercadal S, Tapia G, Climent F, Perez-Roca L, Lorences I, Domingo-Domenech E, Cabezon M, Navarro JT, Gonzalez-Barca E, Zamora L, Ribera JM, Sureda A, Armengol MP, Sancho JM. m7FLIPI and targeted sequencing in high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37:564-568. doi: 10.1002/hon.2674

Sorigue M, Oliveira A, Mercadal S, Tapia G, Climent F, Perez-Roca L, Lorences I, Domingo-Domenech E, Cabezon M, Navarro JT, Gonzalez-Barca E, Zamora L, Ribera JM, Sureda A, Armengol MP, Sancho JM. m7FLIPI and targeted sequencing in high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37:564-568. doi: 10.1002/hon.2674