



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Linfoma folicular: Aspectos clínico-patológicos actuales

Follicular lymphoma: Current clinical and pathological aspects

Autora

Rut Fernández Martín

Director

Joaquín Soria Navarro
(Profesor Titular de Anatomía Patológica)

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

2022

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1. ¿QUÉ ES EL LINFOMA FOLICULAR?	4
3.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL LINFOMA FOLICULAR.....	4
3.2. NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS B	4
3.2.1. SÍNTESIS Y MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS B	5
3.2.2. ARQUITECTURA Y FUNCIÓN DEL GANGLIO LINFÁTICO	5
3.2.3. ORIGEN DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS B.....	7
3.2.4. CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B SEGÚN LA OMS.....	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS.....	11
5.1. LINFOMA FOLICULAR	11
5.1.1. MORFOLOGÍA.....	11
5.1.2. INMUNOFENOTIPO	12
5.1.3. TRANSLOCACIÓN CROMOSÓMICA t(14;18) Y SOBREENPRESIÓN DE BCL2	13
5.1.4. OTRAS MUTACIONES	14
5.1.5. LINFOMA FOLICULAR SIN LA TRANSLOCACIÓN t (14;18).....	15
5.1.6. MICROAMBIENTE EN EL LINFOMA FOLICULAR.....	15
5.1.7. VARIANTES EXTRANODALES DE LINFOMA FOLICULAR	16
a) Linfoma folicular duodenal	16
b) Linfoma folicular cutáneo primario.....	17
c) Linfoma folicular testicular	17
5.1.8. NEOPLASIA FOLICULAR IN SITU.....	18
5.1.9. TRANSFORMACIÓN A LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES.....	19
5.2. PRONÓSTICO DEL LINFOMA FOLICULAR.....	20
5.2.1. MODELOS PRONÓSTICOS AL DIAGNÓSTICO	20
5.2.2. MODELOS PRONÓSTICOS DINÁMICOS	21
5.3. LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO	22
5.3.1. MODELOS DE EVOLUCIÓN CLONAL	22
5.3.2. PATOGÉNESIS DE LA TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA.....	23
5.3.3. FACTORES ASOCIADOS A TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA	24
a) Factores de riesgo clínicos	24
b) Factores de riesgo biológicos.....	24
c) Pruebas de imagen	26
d) Microambiente	26
e) Tiempo hasta la transformación	27
f) Respuesta al tratamiento.....	27
6. DISCUSIÓN.....	29
7. CONCLUSIONES.....	32
8. BIBLIOGRAFÍA	33

1. RESUMEN

- **Introducción:** el linfoma folicular (LF) es una proliferación clonal de linfocitos B del centro germinal del folículo linfoide caracterizado biológicamente por la translocación t(14;18). A pesar de su curso indolente, el LF se sigue considerando una enfermedad incurable, ya que un porcentaje de pacientes no responde al tratamiento de primera línea; otros sufren una transformación histológica (TH) a un linfoma agresivo, hecho que ensombrece el pronóstico. El conocimiento sobre los mecanismos de linfomagénesis y transformación aún es limitado.
- **Objetivos:** realizar un análisis de los aspectos biológicos y clínico-patológicos del LF para intentar resolver la siguiente pregunta: ¿por qué siguen existiendo tantas dudas sobre la evolución del LF y por qué su pronóstico es tan variable? Además, ofrecer una mejor comprensión de la TH en el LF y aclarar si existen factores pronósticos que permitan predecir este proceso.
- **Material y métodos:** el presente trabajo consiste en una revisión narrativa, cuya búsqueda bibliográfica se realizó en las principales bases de datos biomédicas (fundamentalmente en PubMed) empleando varios subtítulos para acotarla. Además, se limitó aplicando los filtros “*free full text*” y “*five years*”. También se consultó el libro de referencia en tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides en Anatomía Patológica.
- **Resultados:** la t(14;18) es considerada el primer evento genético en la patogénesis del LF. A partir de aquí, la adquisición de eventos genéticos adicionales da lugar a la aparición de un conjunto de células iniciadoras de un tumor con proliferación clonal, que puede seguir dos modelos de evolución, lineal o divergente, no exclusivos entre sí. Además, el microambiente tumoral tiene también un papel relevante en la progresión o TH del tumor.
- **Conclusiones:** a día de hoy no ha sido posible definir un marcador o evento genético que justifique y permita predecir la TH del LF. Son necesarias nuevas investigaciones que ayuden a aumentar el conocimiento sobre la biología de transformación y la evolución del clon tumoral.
- **Palabras clave:** “neoplasias linfoides de células B”, “linfoma folicular”, “sobrexpresión BCL2”, “transformación histológica”, “microambiente”.

2. ABSTRACT

- **Introduction:** follicular lymphoma (FL) is a clonal proliferation of B lymphocytes from the germinal center of the lymphoid follicle biologically characterized by the translocation t(14;18). Despite its indolent course, FL is still considered an incurable disease, since a percentage of patients do not respond to first-line treatment; others undergo histological transformation (HT) to an aggressive lymphoma, a fact that darkens the prognosis. Knowledge about the mechanisms of lymphomagenesis and transformation is still limited.
- **Objectives:** to carry out an analysis of the biological, clinical and pathological aspects of FL in order to answer the following question: why are there still so many doubts about the evolution of FL and why is its prognosis so variable? In addition, to offer a better understanding of HT in FL and clarify whether there are prognostic factors that allow us to predict this process.
- **Materials and methods:** this work consists of a narrative review, whose bibliographic search was carried out in the main biomedical databases (fundamentally in PubMed) using several subheadings to delimit it. In addition, it was limited by applying the “free full text” and “five years” filters. The reference book on tumors of hematopoietic and lymphoid tissues in Pathological Anatomy was also consulted.
- **Results:** t(14;18) is considered the first genetic event in the pathogenesis of FL. From here, the acquisition of additional genetic events leads to the appearance of a set of tumor-initiating cells with clonal proliferation, which can follow two models of evolution, linear or divergent, that are not mutually exclusive. Furthermore, the tumor microenvironment also plays a relevant role in tumor progression or TH.
- **Conclusions:** to date it has not been possible to define a marker or genetic event that justifies and allows predicting the HT of FL. New research is needed to help increase knowledge about the biology of transformation and the evolution of the tumor clone.
- **Keywords:** “B-cell lymphoid neoplasms”, “follicular lymphoma”, “BCL2 overexpression”, “histological transformation”, “microenvironment”.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ¿QUÉ ES EL LINFOMA FOLICULAR?

El LF es un síndrome linfoproliferativo B que constituye una entidad clínico-patológica heterogénea caracterizada por su naturaleza indolente, reflejada en la larga supervivencia de los pacientes y en las altas tasas de respuesta al tratamiento de primera línea. Sin embargo, a día de hoy, el LF se sigue considerando una enfermedad incurable, en la que hasta un 45-50% de pacientes recaen y se vuelven refractarios a las terapias convencionales. Además, cada año un 2-3% de los pacientes sufre una transformación histológica a un linfoma agresivo (1). A pesar de ser el linfoma indolente más frecuente, el conocimiento de los mecanismos de linfomagénesis y transformación aún es limitado, sin que existan marcadores o índices que permitan la predicción de recaídas, resistencias a las terapias convencionales o transformación histológica a un linfoma de alto grado de forma precisa (1).

3.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL LINFOMA FOLICULAR

El LF es el linfoma no Hodgkin (LNH) indolente más frecuente en los países occidentales y el segundo más frecuente de todos los LNH de célula B madura, tras el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), representando así un 20-30% de todos los LNH (2). La epidemiología es variable según la región geográfica y la etnia, pero se estima una incidencia de 5-7 casos nuevos por cada 100000 habitantes/año (1). Las tasas de incidencia más elevadas se dan en Europa Occidental y Estados Unidos, siendo de 2 a 3 veces más frecuente en raza blanca y en mujeres. Afecta fundamentalmente a adultos con una edad mediana de 60-65 años, y prácticamente no se da en menores de 18 años (1).

3.2. NEOPLASIAS LINFOIDES DE CÉLULAS B

Las neoplasias linfoides constituyen un grupo heterogéneo de tumores con variaciones en lo que respecta a su clínica, morfología, inmunofenotipo, citogenética y aspectos moleculares, cuya incidencia va en aumento a nivel mundial (3). Representan alrededor del 4% de todas las neoplasias, constituyendo el quinto cáncer más frecuente. Según la

clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 85% de ellas se originan de células B, mientras que el 15% proceden de células T y NK (4).

3.2.1. SÍNTESIS Y MADURACIÓN DE LAS CÉLULAS B

El linfocito B madura en la médula ósea a partir de células madre, y es allí donde se produce el reordenamiento de los genes de la cadena pesada (cromosoma 14) y ligera (cromosoma 2 y 22) de las inmunoglobulinas. Estos genes tienen varias regiones: V, D y J (los de cadena ligera solo V y J) y la célula B los reordena, obteniendo una combinación específica que será la que determinará la región variable de su inmunoglobulina, y consecuentemente, su especificidad hacia un antígeno en concreto. Así aparecen los linfocitos B vírgenes, los cuales migran desde la médula ósea hacia los órganos linfoides secundarios, donde sufren procesos de activación y diferenciación (5).

3.2.2. ARQUITECTURA Y FUNCIÓN DEL GANGLIO LINFÁTICO

Los ganglios linfáticos son el lugar donde se produce la interacción del antígeno, que llega desde la linfa, con las células del sistema inmune. Son nódulos de tejido linfoide situados a lo largo de los canales linfáticos por todo el cuerpo. Cada ganglio está rodeado por una cápsula fibrosa, y consta de 3 zonas: corteza, médula y zona paracortical (6).

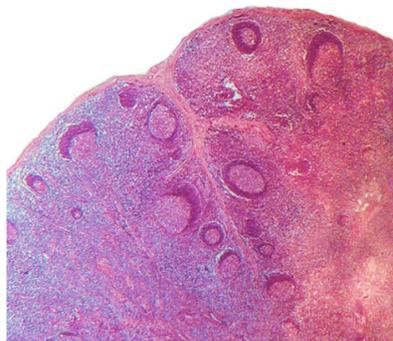


Figura 1. Ganglio linfático. 100x Cápsula y trabéculas del estroma. Folículos linfáticos subcapsulares y paratrabeculares. Fuente (7)

La corteza contiene a los folículos y a las zonas parafoliculares o zonas T. Los folículos que presentan centros claros germinales reciben el nombre de folículos secundarios, mientras que los que no están dotados de centros germinales se denominan folículos primarios (7). Estos últimos contienen de forma predominante linfocitos B maduros en reposo que no han sido estimulados recientemente por antígenos. Por el contrario, los centros germinales de los folículos secundarios contienen numerosos linfocitos B que ya han sido estimulados por antígenos, dando lugar en su diferenciación a anticuerpos con

una alta afinidad por los mismos. Las células dendríticas foliculares del centro germinal son las responsables de esta activación selectiva de células B, mostrándoles los antígenos sobre su superficie (6).

El manto folicular es una zona adosada en la porción apical alrededor del centro germinativo. Está formado por una mayor densidad de linfocitos B en reposo con escaso citoplasma, que dan lugar a una imagen más oscura al disponerse muy próximos los unos de los otros. En la superficie de membrana de estos linfocitos se detecta, mediante pruebas inmunohistoquímicas, la presencia de inmunoglobulinas IgM e IgD (ya que son las que primero expresan los linfocitos) (7).

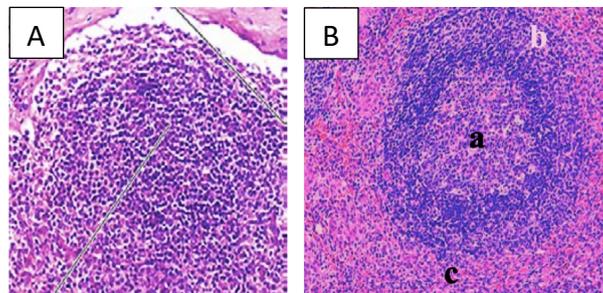


Figura 2. A) Folículo linfático primario. El parénquima celular consta de linfocitos pequeños sin diferenciación. **B) Folículo secundario con las zonas que lo constituyen:** a) centro germinal, b) manto, c) zona dependiente del timo. Tinción Hematoxilina-Eosina. 100x. Fuente (7)

Además de linfocitos B, en el centro germinal se hallan centrocitos, centroblastos, células reticulares y macrófagos. Los centrocitos son mayores que los linfocitos, con citoplasma abundante, núcleo mayor, más indentado y de cromatina más laxa. Los centroblastos son aún mayores, de citoplasma basófilo, núcleo redondeado, cromatina finamente granular y múltiples nucléolos de mediano o pequeño tamaño de localización central o marginal. Las células reticulares dendríticas son elementos fusiformes y estrellados que forman una trama en la que se suspenden las células centrofoliculares. Los macrófagos son elementos histiocitarios fagocíticos que contienen restos celulares (6).

La zona medular es el lugar donde se forman las células plasmáticas, bien directamente o a partir de precursores de los centros germinales.

Por último, en la zona paracortical se identifican los linfocitos T que se localizan entre los folículos. La mayor parte corresponden a linfocitos T cooperadores (CD4+), entremezclados con células CD8+, relativamente escasas. Las células reticulares

dendríticas de la zona paracortical presentan los antígenos a los linfocitos T. Estas células dendríticas son grandes, con núcleo grande y atípico, pliegues y hendiduras prominentes (6).

3.2.3. ORIGEN DE LAS NEOPLASIAS LIFOIDES DE CÉLULAS B

Tras los procesos de síntesis y maduración, la célula B madura puede convertirse en una célula B de memoria o especializarse en secretar anticuerpos, convirtiéndose en una célula plasmática, y saliendo del centro germinal (8).

Muchos linfomas derivan de errores ocurridos durante estos procesos de diferenciación de la célula B (2), y consecuentemente se clasifican en función del estadio de diferenciación de la célula tumoral que los origina. Así pues, dichas patologías pueden surgir a partir de la célula B precursora, que corresponde a estadios más tempranos de diferenciación, o a partir de la célula B madura (9).

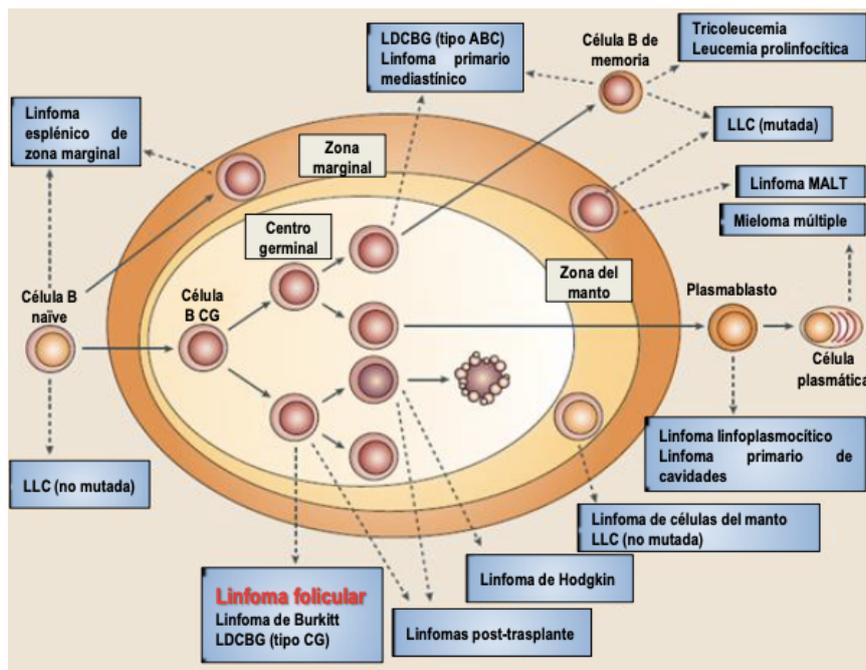


Figura 3. Origen celular de las neoplasias de célula B madura. ABC: célula B activada; CG: centro germinal; LDCBG: linfoma difuso de célula B grande; LLC: leucemia linfática crónica; MALT: tejido linfoide asociado a mucosas. Fuente (1)

3.2.4. CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B SEGÚN LA OMS

Con el objetivo de proporcionar una herramienta internacional de comunicación, la OMS creó la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides (10). Su última actualización, publicada en 2017, contiene novedades concretamente en la

categoría de neoplasias linfoides, con la introducción de nuevas entidades y modificaciones en la terminología. En lo que respecta al LF, además de la variante clásica, dicha clasificación define cuatro variantes más: 1) Neoplasia folicular *in situ* (NFIS); 2) LF duodenal; 3) LF testicular; 4) Variante difusa del LF (11).

NEOPLASIAS LINFOIDES

NEOPLASIAS DE CÉLULA B MADURA

- Leucemia linfática crónica/Linfoma linfocítico de célula pequeña
 - Linfocitosis B monoclonal tipo LLC
 - Linfocitosis B monoclonal atípica, no LLC
- Leucemia prolinfocítica de célula B
- Linfoma esplénico de zona marginal
- Leucemia de células peludas o Tricoleucemia
- Leucemia/Linfoma esplénico de célula B, no clasificable
 - Linfoma B esplénico de célula pequeña de la pulpa roja
 - Variante de leucemia de células peludas o Tricoleucemia
- Linfoma linfoplasmocítico
 - Macroglobulinemia de Waldenström
- Gammopatía monoclonal de significado incierto de tipo IgM
- Enfermedad de cadena pesada
 - Enfermedad de las cadena pesada μ
 - Enfermedad de la cadena pesada γ
 - Enfermedad de la cadena pesada α
- Neoplasia de célula plasmática
 - Gammopatía monoclonal de significado incierto de tipo no IgM
 - Mieloma de célula plasmática
 - Plasmocitoma solitario de hueso
 - Plasmocitoma extraóseo
 - Enfermedades con depósito de inmunoglobulina monoclonal
 - Amiloidosis primaria
 - Enfermedades con depósito de cadena pesada y cadena ligera
- Linfoma de zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
- Linfoma de zona marginal nodal
 - Linfoma de la zona marginal nodal pediátrico
- Linfoma folicular**
 - Neoplasia folicular *in situ***
 - Linfoma folicular duodenal**
 - Linfoma folicular testicular**
 - Variante difusa del linfoma folicular**
- Linfoma folicular pediátrico
- Linfoma de célula B grande con reordenamiento de IRF4
- Linfoma de centro folicular primario cutáneo
- Linfoma de células del manto
 - Neoplasia de células del manto *in situ*

- Linfoma difuso de célula B grande, NOS (*not otherwise specified*)
 - Subtipo célula B centro germinal (CGB)
 - Subtipo célula B activada (ABC, *activated B-cell like*)
- Linfoma difuso de célula B grande rico en células T/histiocitos
- Linfoma difuso de célula B grande primario del sistema nervioso central
- Linfoma difuso de célula B grande asociado a inflamación crónica
 - Linfoma difuso de célula B grande asociado a fibrina
- Granulomatosis linfomatoide
 - Granulomatosis linfomatoide grados 1 y 2
 - Granulomatosis linfomatoide grado 3
- Linfoma de célula B grande primario mediastínico (tímico)
- Linfoma de célula B grande intravascular
- Linfoma de célula B grande ALK positivo
- Linfoma plasmablástico
- Linfoma primario de cavidades
- Síndromes linfoproliferativos asociados a HHV8
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma de Burkitt con alteración 11q
- Linfoma de célula B de alto grado
 - Linfoma de célula B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL2 y/o BCL6
 - Linfoma de célula B de alto grado, NOS
- Linfoma de célula B no clasificable con características intermedias entre linfoma difuso de célula B grande y linfoma de Hodgkin clásico
- Linfoma de Hodgkin

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias de célula B madura según la OMS, 2017. Fuente (12)

Entre los diferentes subtipos histológicos de las neoplasias linfoides, la presente revisión se focalizará en el análisis fundamentalmente biológico y clínico-patológico del linfoma folicular, con el objetivo de aclarar si existen factores pronósticos que puedan predecir la progresión del tumor y su eventual transformación a linfoma agresivo de alto grado.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión narrativa internacional de artículos de revistas y tesis doctorales publicadas en las principales fuentes y bases de datos biomédicas: PubMed, ScienceDirect, Scielo, así como en Google Académico.

Además, se ha empleado el libro de referencia en tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides en Anatomía Patológica: “*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*” en su última edición, año 2017.

Los idiomas empleados en la búsqueda han sido el español y el inglés. Tras consultar en el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) el descriptor usado ha sido *follicular, lymphoma*. Con el fin de acotar la búsqueda en PubMed, la base de datos empleada en mayor medida, se han utilizado los siguientes subtítulos: *anatomy and histology, classification, cytology, epidemiology, genetics, immunology, pathology, physiology, physiopathology*.

Posteriormente, con el objetivo de encontrar bibliografía más específica para elaborar la segunda parte del trabajo, se ha empleado el operador booleano AND y se ha realizado la siguiente búsqueda “*follicular lymphoma AND transformation*”.

Se ha limitado la búsqueda aplicando los filtros “*free full text*” y “*five years*”, sin embargo, para recopilar información sobre el apartado de introducción en lo que respecta a aspectos del marco teórico que no han sufrido cambios con el paso del tiempo, se ha ampliado este último criterio de búsqueda.

5. RESULTADOS

5.1. LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular es una proliferación clonal de los linfocitos B del centro germinal del folículo linfoide con una proporción variable de centrocitos y centroblastos que expresan los marcadores CD20, CD10, BCL6 y BCL2 (13).

Biológicamente, se caracteriza por presentar la translocación $t(14;18)(q32;q21)$ (que conlleva la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL2), mutaciones en reguladores epigenéticos y la re-educación de grupos celulares no tumorales, lo que se conoce como microambiente ganglionar (14).

5.1.1. MORFOLOGÍA

Morfológicamente, el LF modifica la arquitectura normal del ganglio. El ganglio afectado muestra folículos linfoides neoplásicos con centros germinales distribuidos de forma compacta, a diferencia de los ganglios normales. Carecen de macrófagos con restos celulares o estos se encuentran en menor cantidad, pierden la polaridad entre zona clara y oscura, y la zona del manto se encuentra atenuada o ausente. Una minoría de LF presentan incluso un patrón difuso completo o parcial en el que no se observan los folículos linfoides (14). Las células neoplásicas interfoliculares habitualmente son centrocitos de menor tamaño, con un contorno nuclear menos irregular y diferentes inmunofenotípicamente con respecto a los centrocitos del centro germinal (12).

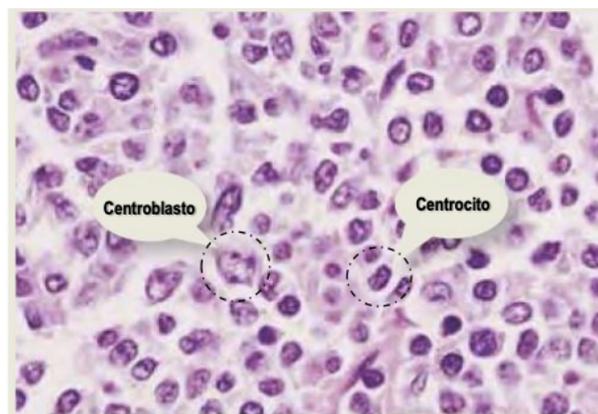


Figura 4. Tipos celulares que componen el LF. Fuente (1)

La determinación del grado en el LF tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Para establecerlo se emplea el número absoluto de centroblastos en 10 folículos neoplásicos,

y así se establecen 3 grados: grado 1 (0-5 centroblastos por campo de gran aumento [CGA]), grado 2 (6-15 centroblastos por CGA) y grado 3 (>15 centroblastos por CGA). El grado 3 se subdivide en 3A (centrocitos aún presentes) y 3B (únicamente se observan sábanas de centroblastos) (13). Un 85% de LF pertenecen a los grados 1-2 (LF de bajo grado), y el 15% restante al grado 3 (14). Los subtipos con mayor número de centroblastos se comportan de manera más agresiva y pueden tener un curso clínico más parecido al LDCBG (13).

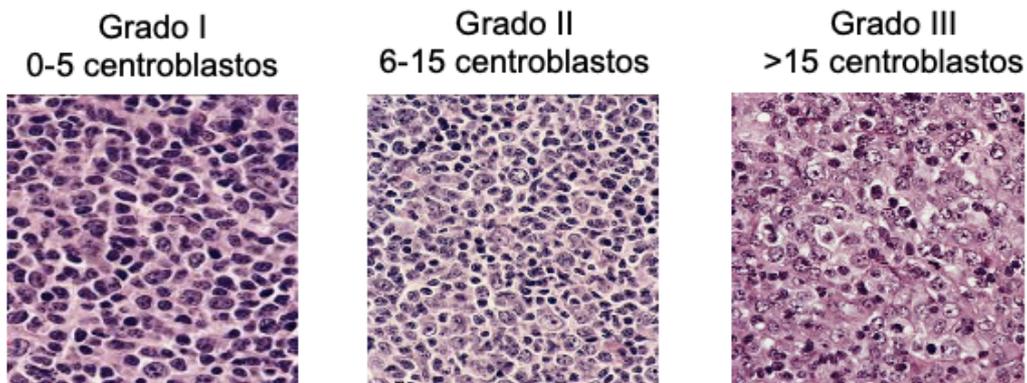


Figura 5. Diferencias en la arquitectura morfológica de los distintos grados de LF. Fuente (9)

5.1.2. INMUNOFENOTIPO

El inmunofenotipo del LF es similar al de las células B del centro germinal. Las células neoplásicas expresan marcadores B (CD20, CD19, CD22 y CD79a y CD79b) y marcadores de centro germinal (CD10 y BCL6). Habitualmente sobreexpresan BCL2, a diferencia de los centros germinales normales. La detección de esta proteína puede resultar útil en la distinción entre folículos neoplásicos y folículos reactivos (13).

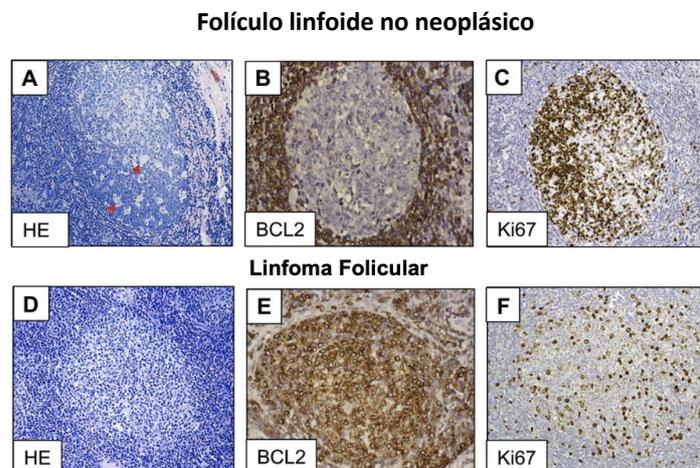


Figura 6. Morfología e inmunofenotipo del LF comparado con folículo linfoide no neoplásico. A y D) Tinción con Hematoxilina y Eosina; B y E) Localización de la proteína BCL2; C y F) Detección de la proteína Ki-67. Fuente (9)

Las células del LF también expresan en su superficie inmunoglobulinas de membrana, predominando IgM e IgG respecto a IgA, que rara vez se expresa (2).

Sin embargo, hasta un 30% de LF no cumplen todas las características histológicas e inmunofenotípicas; algunos incluso no expresan CD10 ni BCL2, característica que ocurre con mayor frecuencia en el LF de grado 3. En los LF grado 3, particularmente los 3B, las ganancias o translocaciones de BCL6, la elevación de p53 y la expresión de MUM1/ IRF4 son más frecuentes que en el LF de grado 1-2 (2).

5.1.3. TRANSLOCACIÓN CROMOSÓMICA t(14;18) Y SOBREENPRESIÓN DE BCL2

El LF se caracteriza por la adquisición de lesiones genéticas precoces, presentes en la mayoría de los pacientes, y lesiones tardías, que varían más entre los mismos. Las lesiones precoces suelen tener un papel fundamental en el desarrollo del LF. Entre ellas, hay que destacar la t(14;18) (q32;q21) que da lugar a la yuxtaposición del *enhancer* del gen IGH, en la región q32 del cromosoma 14, con el proto-oncogen BCL2, en la región q21 del cromosoma 18. Dicha translocación está presente en el 85-90% de los LF y es considerada el evento inicial en la patogénesis de este linfoma (14). Ocurre por un error durante la recombinación de los segmentos V(D)J de la región variable de la inmunoglobulina, es decir, en un estadio inicial del desarrollo de la célula B, que tiene lugar en la médula ósea (2). La t(14;18) condiciona una sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL2, la cual se encarga de la regulación de las vías de muerte celular. En condiciones normales, las células B del centro germinal entran en apoptosis si no son seleccionadas positivamente por un antígeno específico para transformarse así en células plasmáticas o de memoria. Pero las células del LF que sobreexpresan BCL2 son incapaces de entrar en apoptosis durante los procesos de maduración y cambio de clase de inmunoglobulina en el centro germinal, por ello, son más susceptibles de acumular alteraciones cromosómicas secundarias durante su evolución clonal (13). Este suceso puede ocurrir más de diez años antes del desarrollo clínico de la enfermedad (14).

Varios estudios han revelado que la t(14;18) también se puede detectar en clones celulares en muy baja frecuencia en la sangre de individuos sanos. Sin embargo, la mayoría de ellos nunca desarrollará un LF, lo cual evidencia que la t(14;18) y la consecuente sobreexpresión de BCL2 son insuficientes para la completa aparición del LF

(13), sugiriendo que las células implicadas en su desarrollo acumulan lesiones adicionales.

5.1.4. OTRAS MUTACIONES

Mientras que las células B normales abandonan el centro germinal como células plasmáticas o de memoria, aquellas con la translocación t(14;18) pueden adquirir más mutaciones genéticas y epigenéticas necesarias para la progresión tumoral. Después de la t(14;18), las alteraciones en 1p son las de mayor frecuencia (15).

Las mutaciones en reguladores epigenéticos son otro grupo de lesiones que pueden aparecer precozmente, siendo muchas de ellas compartidas con la neoplasia folicular *in situ*, una condición pre-neoplásica. Sin embargo, solo una minoría de pacientes con NFIS desarrolla posteriormente un LF (14).

Durante la progresión de la enfermedad, y especialmente en la transformación histológica, aumenta el número y complejidad de las alteraciones de la célula neoplásica (14).

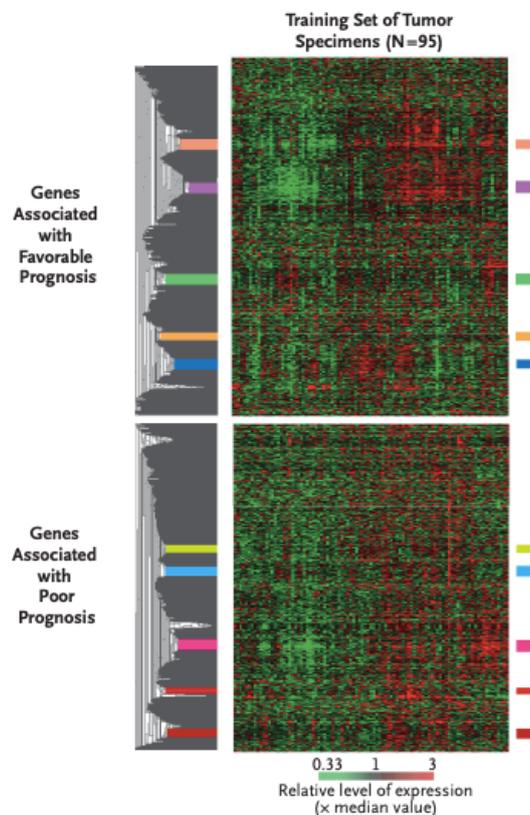


Figura 7. Array CGH. Fuente (16)

Gracias a la combinación de las técnicas citogenéticas convencionales con los arrays de hibridación genómica comparativa (aCGH) y los microarrays de polimorfismos (SNP array) ha sido posible detectar ganancias y pérdidas en el número de copias de ADN subcitogenético, logrando así mejorar la caracterización de las anomalías genéticas, con el objetivo de identificar correlaciones significativas con el riesgo de transformación y la supervivencia (17).

5.1.5. LINFOMA FOLICULAR SIN LA TRANSLOCACIÓN t (14;18)

Un 10-15% de los LF no presentan la translocación t(14;18), y la mayoría de ellos también carecen de la expresión de la proteína BCL2. Este suceso se relaciona más frecuentemente con los linfomas de grado 3, así como con otras variantes de LF extranodales. Así pues, la mayoría de casos se corresponden con linfomas de alto grado CD10 negativos, IRF4/MUM1 positivos y con reordenamientos de BCL6. Todo ello parece proponer que las diferencias biológicas entre los linfomas que presenten la translocación y los que no puedan estar relacionadas con el estado de diferenciación de las células neoplásicas, las vías de señalización oncogénicas, la composición del microambiente y las relaciones patogénicas de la célula de origen de estas neoplasias (9).

5.1.6. MICROAMBIENTE EN EL LINFOMA FOLICULAR

Los cambios genéticos que conducen al desarrollo del LF no son los únicos que intervienen en su supervivencia. El microambiente inmunológico y las células estromales interactúan con el linfoma contribuyendo a la proliferación de las células neoplásicas e influyendo en la severidad de la enfermedad, la clínica y la respuesta al tratamiento. El microambiente se define como el conjunto de células “vecinas”, moléculas y vasos sanguíneos, los cuales se comportan como un equipo por medio de interacciones célula-célula y activan vías de comunicación para proporcionar una estructura funcional a las células parenquimatosas (2).

Los linfocitos del LF tienen una fuerte dependencia de las células del microambiente, especialmente durante el inicio de la enfermedad, por lo que modifican la constitución y el fenotipo del mismo a través de mediadores inmunitarios y conexiones de receptores de membrana, proceso que se denomina “re-educación del microambiente” (14).

Asimismo, las células del microambiente, por medio de la secreción de factores de crecimiento y citoquinas, o por la expresión de moléculas de adhesión y otras moléculas estimuladoras, contribuyen a la supervivencia del LF (2).

En resumen, el LF debe entenderse como una red dinámica de interacciones celulares donde los diferentes subtipos celulares contribuyen a su respectiva activación, polarización, migración y expansión (2).

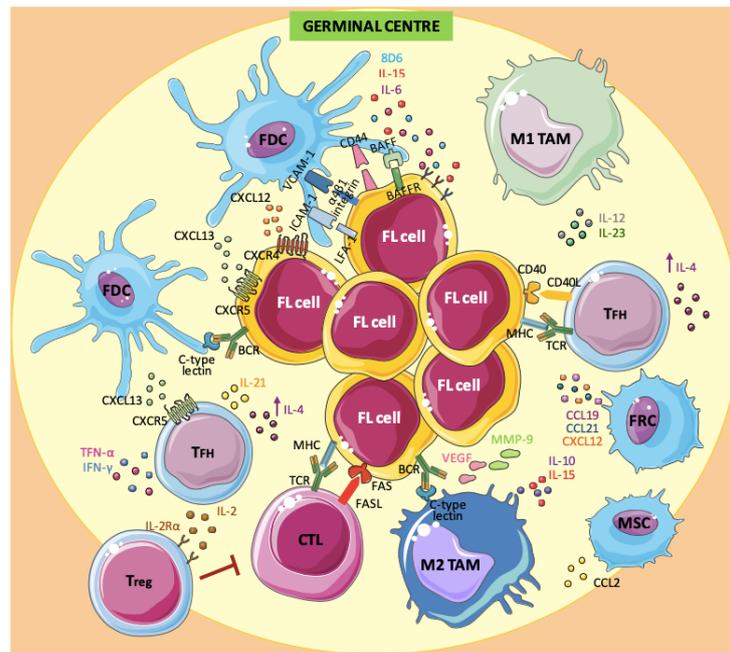


Figura 8. Microambiente en el LF. Fuente (2)

5.1.7. VARIANTES EXTRANODALES DE LINFOMA FOLICULAR

A pesar de que el LF se comporta la mayoría de las veces como una enfermedad nodal, en otras ocasiones se puede asentar sobre localizaciones extranodales, presentando estas últimas características clinicopatológicas que difieren del LF nodal convencional. Además, dependiendo de la localización puede variar el pronóstico de la enfermedad. Clásicamente, las localizaciones extranodales más frecuentes han sido la piel (aunque en la última clasificación de la OMS el linfoma cutáneo primario se considera una entidad distinta del LF) y el tracto gastrointestinal (18).

a) Linfoma folicular duodenal

EL LF duodenal suele ser clínicamente asintomático, mientras que biológicamente cursa con lesiones polipoides que se encuentran mayormente en la segunda porción del duodeno. Suele ser de bajo grado, y su morfología, inmunofenotipo y genética son

similares respecto a los LF nodales, con centrocitos y solo unos pocos centroblastos, expresión de CD10, CD20, BCL6 y BCL2, y con la translocación t(14;18)/IGH/BCL2 (18). Una gran proporción de ellos expresan IgA (13).

El linfoma duodenal primario sigue un curso indolente sin tratamiento, mientras que, por el contrario, el LF sistémico que afecta al intestino sigue un curso más agresivo.

b) Linfoma folicular cutáneo primario

El LF cutáneo primario suele presentarse como un LF de bajo grado sin evidencia de compromiso sistémico ni ganglionar al momento del diagnóstico. Sin embargo, el patrón folicular y difuso o incluso totalmente difuso también se puede dar de manera no infrecuente. Los folículos neoplásicos suelen ser irregulares y no polarizados, los macrófagos y la zona del manto suelen estar ausentes. Las células neoplásicas contienen centrocitos y centroblastos. BCL6 es positivo y CD10 se expresa cuando el patrón es folicular (18).

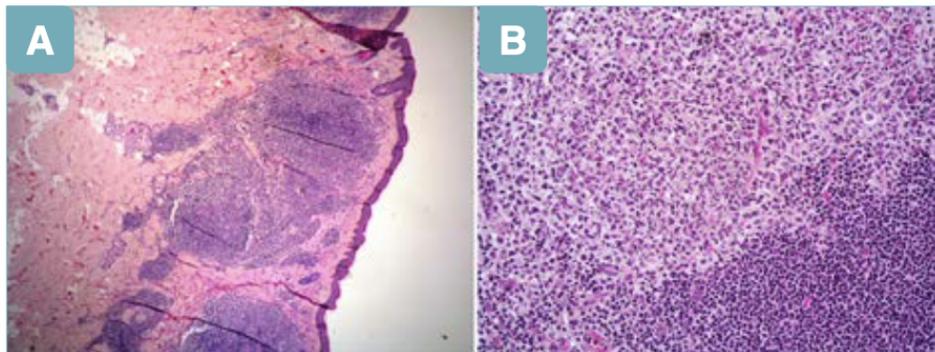


Figura 9. LF cutáneo primario, patrón folicular. Tinción Hematoxilina-Eosina. **A)** 100x; **B)** 200x
Fuente (18)

Respecto a BCL2, éste suele ser negativo o débilmente positivo, y la t(14;18) suele estar ausente. Independientemente del grado, el LF cutáneo primario suele tener un curso clínico indolente que recurre localmente hasta en un 20-30% de los casos. Algunos estudios han sugerido su transformación a LDCGB (18).

c) Linfoma folicular testicular

Suele aparecer como una enfermedad de bajo grado, aunque histológicamente tiende a evolucionar hacia un LF grado 3A, y el patrón de crecimiento puede ser puramente folicular o folicular y difuso, siendo necesario en este caso hacer diagnóstico diferencial con el LDCBG.

Esta variante expresa los marcadores típicos de centro germinal (CD10, BCL6) pero habitualmente cursa sin sobreexpresión de BCL2. Clínicamente, se comporta como una enfermedad localizada, indolente y de buen pronóstico, aunque el tratamiento óptimo para la misma no está bien definido (18).

5.1.8. NEOPLASIA FOLICULAR IN SITU

El término de neoplasia folicular in situ hace referencia a la presencia de células B con características genéticas e inmunofenotípicas de LF, pero con expresión fuertemente positiva para BCL2 y CD10 y limitada al centro germinal de los ganglios linfáticos. La $t(14;18)$ también se asocia a la NFIS (19).

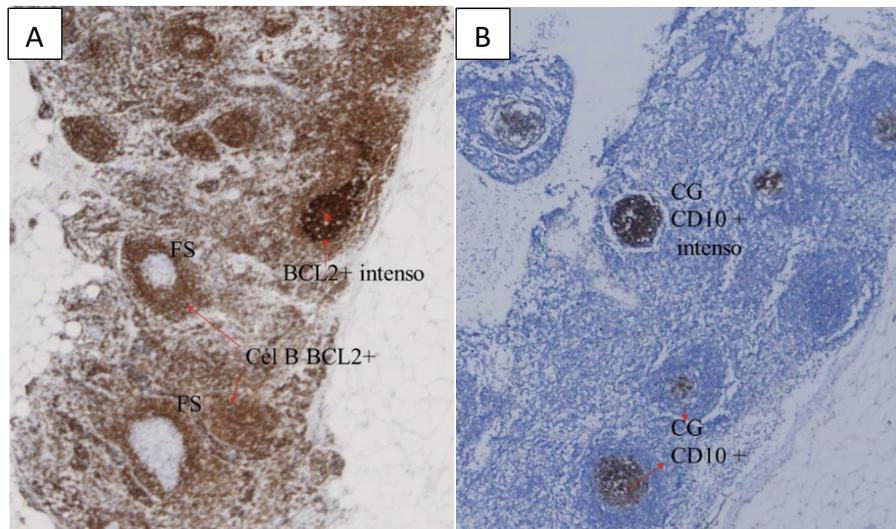


Figura 10. NFIS. A) Folículo secundario (FS) con expresión intensa de BCL2, limitada a un centro germinal de bordes netos; **B)** FS con tinción intensa CD10 del centro germinal (CG) y de bordes bien definidos.
Fuente (19)

La NFIS se ha detectado en pacientes con LF y LDCBG de forma previa, simultánea o posterior, pero es el contexto clínico del paciente lo que determina la relevancia de este hallazgo. El diagnóstico de NFIS en la mayoría de los casos es un hallazgo incidental en una biopsia de ganglios linfáticos por procesos reactivos o por otras patologías. Debido al riesgo casi nulo de progresión a LF no es recomendable hacer una búsqueda intencionada en piezas de linfadenectomía obtenidas de pacientes sin sospecha clínica de proceso linfoproliferativo (19).

Esto sugiere que las células BCL2 positivas carecen de alteraciones adicionales para la consiguiente transformación neoplásica, y que por lo tanto, la desregulación de la expresión de BCL2 es insuficiente para la progresión tumoral (13).

Sin embargo, en pacientes en los que la NFIS se halla dentro de un contexto de sospecha clínica de proceso linfoproliferativo, esta progresión es relativamente frecuente, lo cual sugiere un trastorno de base que facilita la aparición de poblaciones clonales en células B e implica un estudio riguroso (19).

5.1.9. TRANSFORMACIÓN A LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

Aunque el LF generalmente se comporta como una enfermedad indolente, está descrita su posible transformación histológica a una neoplasia más agresiva, generalmente un LDCBG, hecho que ocurre en un 25-35% de los casos (13), lo que supone una tasa de transformación del 2-3% al año (20). Este riesgo de transformación es proporcional al número de centroblastos del LF (13).

La TH se considera uno de los eventos de peor pronóstico en el LF, ya que estos pacientes presentan peores respuestas a las terapias convencionales y una supervivencia muy inferior a la de los pacientes con LF sin TH (1).

La definición de transformación a linfoma de alto grado se basa en el incremento de células grandes infiltrando difusamente los ganglios y borrando la arquitectura folicular. Como se ha mencionado anteriormente, la presencia en la misma neoplasia de zonas con patrón folicular y zonas difusas de LDCBG implica pero no confirma la transformación de un LF. La patogénesis de este proceso se debe explicar mejor aún, pero la hipótesis propuesta es que resulta de alteraciones genéticas, epigenéticas y/o relacionadas con el microambiente durante el curso clínico del LF (2). Por esta razón, algunos investigadores requieren al menos un intervalo de 6 meses entre el diagnóstico de LF y el de LDCBG para definirlo como transformación. Como pruebas inequívocas de ello se requieren una biopsia que evidencie la progresión y la demostración de una relación clonal entre el LF y el LDCBG, que se puede realizar con técnicas de biología molecular (9,13).

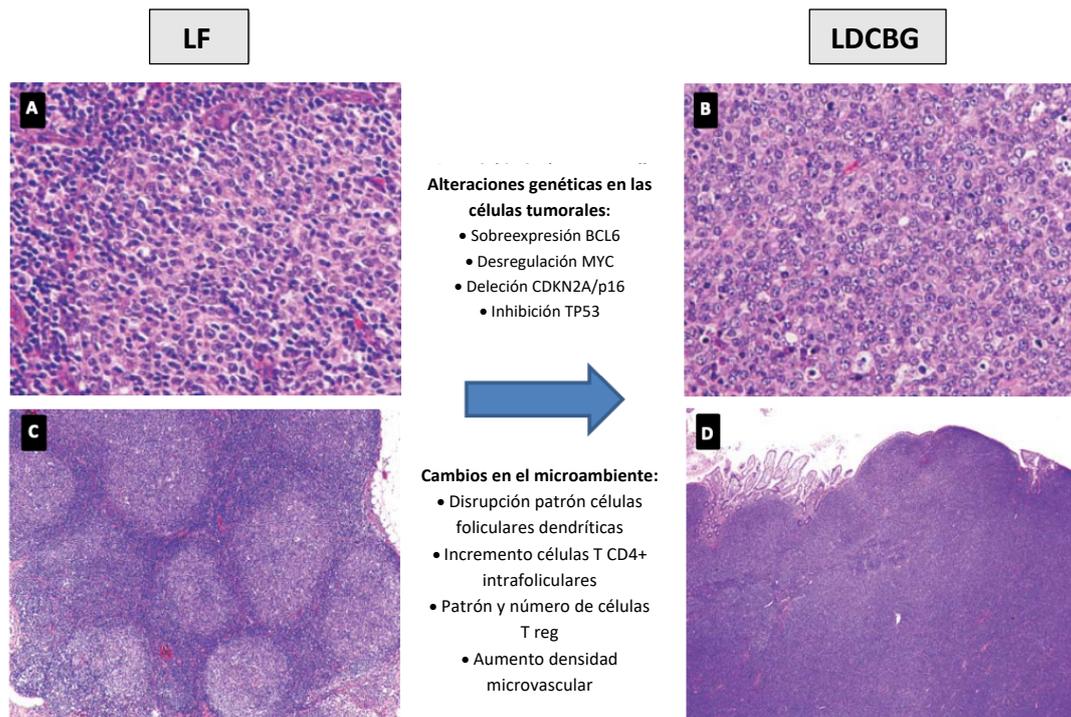


Figura 11. Factores asociados a TH a LDCBG. A) LF con gran número de centrocitocitos y pocos centroblastos, H-E, 400x; **B)** LDCBG con morfología clásica de centroblastos, H-E, 400x; **C)** LF con patrón nodular que recuerda a los centros germinales, H-E, 100x; **D)** LDCBG, ausencia del patrón nodular observado en el LF, H-E, 100x. Figura adaptada de (2)

5.2. PRONÓSTICO DEL LINFOMA FOLICULAR

Como se ha comentado previamente, el LF cursa con una gran heterogeneidad clínica y una gran variabilidad en su pronóstico. Además, pese a los avances terapéuticos, este linfoma se sigue considerando una enfermedad incurable, ya que la progresión tras el tratamiento es muy frecuente. Todo ello hace que uno de los mayores retos sea identificar en el momento del diagnóstico a aquellos pacientes que tendrán un buen pronóstico y a aquellos que, por el contrario, presentarán recaídas, resistencias a las terapias o TH.

Para ello se han desarrollado diferentes índices pronósticos basados en factores relacionados con el paciente y la biología de la enfermedad fundamentalmente, que tratan de predecir cuál será la evolución de los pacientes con LF.

5.2.1. MODELOS PRONÓSTICOS AL DIAGNÓSTICO

El índice Pronóstico Internacional del Linfoma Follicular o FLIPI es el marcador pronóstico por excelencia para el LF en la práctica clínica diaria. Dicho índice clasifica a los pacientes

en tres grupos de riesgo relacionados con la supervivencia global (SG): riesgo bajo (0 y 1), intermedio (2) y alto (3, 4 o 5). En el año 2009, posteriormente a la introducción de rituximab en los esquemas terapéuticos del LF, se desarrolló el FLIPI2, que también clasifica a los pacientes en tres grupos, siendo de gran utilidad para predecir supervivencia libre de progresión (SLP). Sin embargo, el FLIPI continúa siendo actualmente el modelo de estratificación de riesgo más utilizado, ya que ha sido validado en repetidas ocasiones en distintos ensayos clínicos (1).

Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular	
FLIPI	FLIPI 2
<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 60 años • Estadio Ann Arbor III o IV • Hemoglobina $<$ 12 g/dL • LDH $>$ valor límite máximo de la normalidad • Número de afectaciones ganglionares \geq 5 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad $>$ 60 años • Afectación de médula ósea • Hemoglobina $<$ 12 g/dL • β2-microglobulina $>$ valor límite máximo de la normalidad • Afectación ganglionar $>$ 6 cm de diámetro máximo
Grupo de riesgo: Bajo: 0-1 factor de riesgo; Intermedio: 2 factores de riesgo; Alto: 3-5 factores de riesgo	

Tabla 2. Índice Pronóstico Internacional del Linfoma Folicular: FLIPI y FLIPI 2

Dado que con el tiempo se estudian cada vez más genes implicados en el desarrollo del LF, se ha elaborado un modelo pronóstico clínico-genético denominado m7-FLIPI, que tiene en cuenta el estado mutacional de 7 genes. Su aplicabilidad en la práctica clínica está aún por determinar pero constituye un índice prometedor (21).

5.2.2. MODELOS PRONÓSTICOS DINÁMICOS

Existen otros factores pronósticos que no están presentes en el momento del diagnóstico, sino que se consideran dinámicos y tienen relación con eventos que ocurren a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los más relevantes son la respuesta al tratamiento de primera línea y la respuesta a los 30 meses desde su inicio, evaluadas por TC o PET/TC, siendo este último el más importante, ya que es un indicador de la duración de la respuesta al tratamiento. Por tanto, la respuesta completa, evaluada por TC o PET/TC a los 30 meses desde el inicio del tratamiento, se correlaciona con una SG prolongada, similar a la de la población sana de igual sexo y edad (1).

5.3. LINFOMA FOLICULAR TRANSFORMADO

5.3.1. MODELOS DE EVOLUCIÓN CLONAL

La TH hace referencia a la evolución de un LF indolente hacia un linfoma agresivo (LDCBG mayoritariamente, aunque también puede progresar hacia un linfoma de Burkitt, un linfoma linfoblástico o hacia otros linfomas de células B de alto grado) (20).

A pesar de la mejora en las técnicas moleculares y el aumento de estudios sobre la TH, actualmente siguen sin estar claras la etiología y patogénesis de este proceso. Los factores de riesgo identificados asociados al mismo no se pueden aplicar aún en la práctica clínica diaria, ya que no son reproducibles entre las distintas investigaciones.

Lo que parece estar claro es que hablar de linfoma transformado (LFt) implica la existencia de una relación clonal entre el LF original y el subsecuente subtipo agresivo. En este contexto, se ha postulado la existencia de un origen común para todas las etapas de la enfermedad, es decir, un clon ancestral denominado clon progenitor común (CPC) que tiene la capacidad de auto-renovarse y diversificarse a medida que la enfermedad evoluciona (1,20). Este CPC coincide en el reordenamiento V(D)J y en el *breakpoint* en la t(14;18) con el resto de clones emergentes que darán lugar al LF sintomático, a las posibles recaídas o al LFt, con lo que se demuestra que están clonalmente relacionados (1).

En resumen, la t(14;18) es considerada el primer evento genético en la patogénesis del LF. A partir de aquí, la adquisición de eventos genéticos adicionales da lugar a la aparición de un conjunto de células iniciadoras de un tumor con proliferación clonal (el CPC). Este CPC puede seguir dos modelos de evolución, bien un modelo lineal o secuencial en el que, como su nombre indica, la adquisición secuencial de alteraciones da lugar tanto al LF como al LFt, de manera que el LFt acumula todas las alteraciones presentes en momentos evolutivos previos; o bien un modelo divergente o ramificado, en el cual el CPC da lugar por un lado al LF y por otro al LFt, de tal forma que el clon dominante de cada episodio de la enfermedad adquiere alteraciones propias y características, además de alteraciones compartidas que reflejan la relación clonal (1).

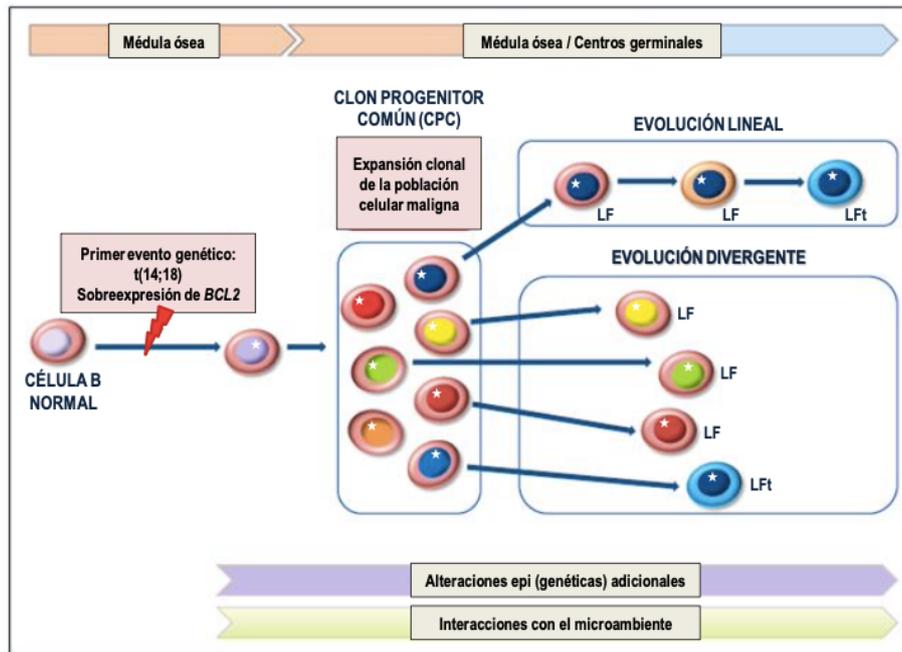


Figura 12. Esquema de los diferentes modelos de evolución clonal. Fuente (1)

Aunque a día de hoy no está clara la evolución del CPC, el modelo de evolución divergente parece que predomina sobre el lineal, ya que estudios recientes demuestran la presencia indetectable de las mutaciones características del LFt en la biopsia inicial del LF (1). De todas formas, estos mecanismos no son exclusivos entre ellos, y ambos pueden coexistir de manera independiente en un mismo paciente, e incluso, en un mismo ganglio linfático (20).

5.3.2. PATOGÉNESIS DE LA TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA

El LF transformado en un LDCBG se puede clasificar de igual manera que el LDCBG *de novo*, en tipo CGB (de células B semejantes a las del centro germinal) y en tipo ABC (con expresión similar a las células B activadas). El patrón predominante es el tipo CGB, ya que el inmunofenotipo característico del LF indolente es similar al de las células B del centro germinal normal (1).

Sin embargo, LFt presenta un mayor número de mutaciones, inserciones y deleciones, variaciones en el número de copias y translocaciones que el LF indolente del que procede o con el que comparte un CPC. Si bien, un estudio relativamente reciente sí describió la presencia de algunas de estas alteraciones en las biopsias iniciales en el momento diagnóstico del LF, en frecuencias extremadamente bajas o casi indetectables (<1%) (22), lo cual sugiere una vez más que una sola alteración no es suficiente para

desencadenar el proceso de TH, tal y como ocurre con la t(14;18) en la fase indolente del LF (1).

De todas formas, la controversia entre los distintos estudios en lo referente a la secuencia de eventos genéticos y alteraciones que dan lugar a un fenotipo agresivo hace que sean necesarios estudios adicionales más completos para intentar resolver todas estas cuestiones.

5.3.3. FACTORES ASOCIADOS A TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA

Como ya se ha mencionado, actualmente no hay ningún factor que permita establecer con precisión qué pacientes van a sufrir una TH a linfoma agresivo, pero a continuación se describen algunos de los factores de riesgo que se proponen.

a) Factores de riesgo clínicos

Dentro de este apartado cabe destacar un estado funcional deteriorado, edad avanzada, niveles elevados de β 2-microglobulina en suero, hemoglobina baja, LDH en suero elevada 2-3 veces por encima de los valores normales y progresión clínica temprana. El principal factor de riesgo de TH, a pesar de que no es un buen factor predictor, es el FLIPI de alto riesgo (1,20), aunque algunos pacientes con FLIPI de alto riesgo nunca llegan a sufrir TH (1). Otros estudios también describen como factores de riesgo la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), la masa bulky o la presencia de enfermedad extranodal, y los síntomas B (20).

Por otro lado, algunos estudios sugieren que el tratamiento temprano del LF se asocia a menor riesgo de TH, pero en este contexto también hay controversias. Asimismo, se ha observado TH en pacientes que responden a primera línea de tratamiento (1).

b) Factores de riesgo biológicos

El papel de los factores biológicos en el riesgo de TH no se ha conseguido definir completamente aún, pero se consideran algunos en relación con los siguientes procesos.

La t(14;18) considerada como evento inicial de la patogénesis de la enfermedad, está presente en el 75% de los pacientes con TH, de igual manera que las mutaciones en BCL2. El hecho de que dichas alteraciones se describen tanto en el LF indolente como en el LFt asegura su participación en el proceso de evolución del precursor clonal (1,20).

Las mutaciones en los genes, EZH2, CREBBP y KMT2D están frecuentemente presentes en el LF al momento del diagnóstico y nunca se pierden durante la progresión o TH, lo que sugiere que son adquiridas tempranamente por el CPC (20). Lo mismo ocurre con las alteraciones en FOXO1, que además podrían ser un factor predictor de TH precoz (1). Otro de los eventos más relevantes durante el proceso de TH es la pérdida de los genes supresores de tumores CDKN2A/B por mutaciones de delección e hipermetilación, asociada a la inactivación del gen supresor de tumores p53 y a la pérdida de expresión de la proteína p16 (que forma parte de la regulación del ciclo celular). Todo ello afecta a la fase G1 del ciclo celular, resultando en una gran inestabilidad genómica. Estas alteraciones, sin embargo, no se suelen observar en el LF indolente, pero son las más frecuentemente encontradas en el LFt, por lo que probablemente se adquieren durante la transformación (20). Lo mismo ocurre con la aberración de MYC, la cual constituye la segunda alteración más frecuente en el LFt, aunque su papel como predictor y pronóstico aún no está claro (1). Aun siendo característicos de la TH la activación del oncogen MYC y la inactivación de p53, también se observan en la progresión del LF (1). Además, la translocación BCL6, que también puede tener lugar durante la TH, es la tercera en frecuencia. Así pues, el conjunto de alteraciones en MYC/BCL2/BCL6 confieren un peor pronóstico (20).

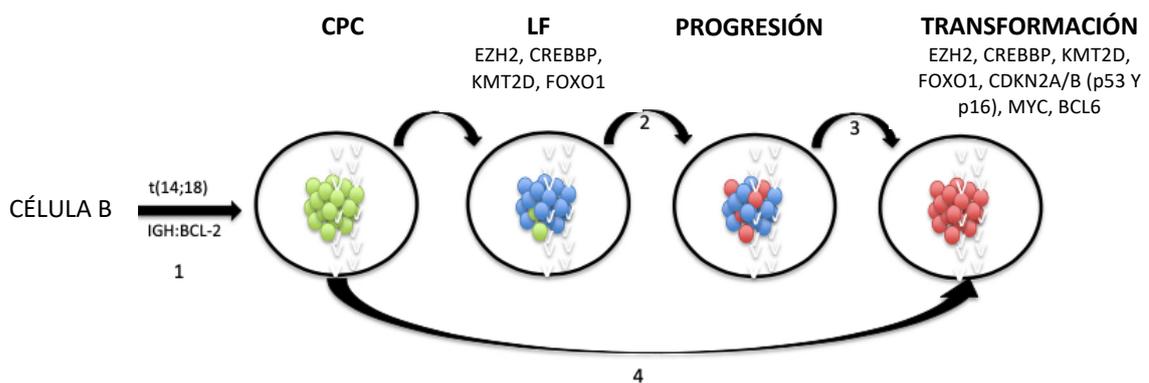


Figura 13. Fisiopatología de la transformación. Círculos verdes: CPC; círculos azules: LF; círculos rojos: LFt. **1)** Evento inicial en la patogénesis de la enfermedad; **2 y 3)** Modelo de evolución lineal; **4)** Modelo de evolución divergente. Figura adaptada de (20)

Otras alteraciones exclusivas del LFt, recientemente descritas, han sido encontradas en KRAS, NRAS Y RHOA (1).

Por último, la clasificación del LF también tiene un valor pronóstico, de manera que el grado 3A se relaciona generalmente con una mayor incidencia de TH (1,20). La expresión de IRF4 constituye otro factor de TH temprana, que además se asocia con el subtipo ABC del LDCBG y a una menor supervivencia (1,20).

c) Pruebas de imagen

El PET-TC se ha convertido en un indicador de la respuesta al tratamiento. En este sentido, la alta captación del SUVmax (*Standardized Uptake Value*) en el PET/TC con F18-FDG constituye un factor de riesgo de TH (21,23), y también un predictor de supervivencia global y supervivencia libre de progresión tras la terapia de inducción con rituximab (20).

Aun así, el PET-TC no debe sustituir a la biopsia como método diagnóstico de transformación (21), ya que, aunque la mayoría de los LFt muestran una gran captación, otros sin embargo no. Así pues, es posible sospechar la TH mediante el PET/TC pero se deben biopsiar las zonas con mayor captación para confirmarlo histológicamente (20).

d) Microambiente

Como se ha comentado anteriormente, el comportamiento del LF depende en gran parte, desde un punto de vista biológico, del microambiente no tumoral, tal y como demostraron Dave et al. (16) en el primer estudio realizado al respecto en el año 2004. Estudios posteriores han sugerido que un elevado número de macrófagos y células dendríticas se correlacionan con un pronóstico desfavorable, mientras que un gran número de células T CD8+ y CD4+ pueden indicar una mayor supervivencia. Sin embargo, los resultados respecto a estos hallazgos resultan inconstantes y contradictorios entre diversos estudios (2,14), ya que en otros un incremento de células T CD4+ intrafoliculares se asocia a TH (1); mientras que si estas células expresan el receptor PD1, relacionado con la supresión inmunológica mediante la inhibición de la activación de los linfocitos T (24), o las células T reguladoras expresan FOXP3, el riesgo de TH se ve reducido. Además, lo que se conoce con certeza es que la vascularización o angiogénesis incrementada en el tumor implica un mayor riesgo de TH y una peor supervivencia (1).

e) Tiempo hasta la transformación

Aunque no se conoce bien el mecanismo, parece que la transformación temprana del LF (considerada dentro de los primeros 18 meses desde el diagnóstico, aunque realmente no existe un consenso respecto a este criterio de tiempo) se asocia a una peor supervivencia en comparación con los que sufren una TH tardía, a partir de los 18 meses (1).

Además, no ha sido posible concluir si el riesgo de TH es tiempo-dependiente ya que los diferentes estudios aportan resultados contrarios entre sí (20).

f) Respuesta al tratamiento

Como se ha mencionado previamente, existen discrepancias respecto a si el riesgo de TH es mayor, menor o igual en los pacientes manejados mediante el principio de “*watch and wait*” (20), así como respecto a la respuesta al tratamiento obtenida, ya que unos estudios concluyen que existe mayor riesgo si no hay respuesta completa a la terapia de primera línea (25), mientras que otros afirman que el grado de respuesta no influye en el riesgo de TH (20).

Con relación al uso de rituximab, tratamiento que supuso un antes y un después en el manejo del LF, parece que se asocia con mejores resultados y un menor riesgo de TH, pero son necesarios nuevos estudios para identificar marcadores biológicos susceptibles de convertirse en dianas terapéuticas(20).

En cuanto a la estrategia terapéutica del LFt, es importante conocer si previamente habían recibido tratamiento para el LF, aunque en líneas generales el LFt se maneja como si fuera un LDCBG *de novo*; no obstante, habitualmente responden peor y tienen un peor pronóstico que este último (1).

CATEGORÍA	VARIABLE
Factores clínicos	FLIPI de alto riesgo
	Alta puntuación en escala ECOG
	Enfermedad extranodal
	Síntomas B
Factores biológicos	Aumento de complejidad genómica
	Pérdidas en 1p y 6q
	Mutaciones en EZH2, CREBBP y KMT2D y FOXO1
	Pérdida de TP53
	Pérdida de p16
	Desregulación de MYC
	Translocaciones, amplificaciones y mutaciones de BCL6
	Mutaciones de BCL2
	Grado 3A
	Expresión positiva de IRF4
Pruebas de imagen	Alta captación SUVmax en PET/TAC F18-FDG
Microambiente	Incremento intrafolicular de células T CD4+
	Pérdida trama células foliculares dendríticas
	Células Treg FOXP3-
	Células T PD1-
	Aumento densidad microvascularización
Tiempo hasta la transformación	¿? Peor supervivencia si TH temprana
Respuesta al tratamiento	¿Estrategia?
	¿Respuesta al tratamiento de primera línea?

Tabla 3. Factores asociados de forma recurrente a transformación histológica de LF a LDCBG

6. DISCUSIÓN

El LF es un linfoma indolente, de crecimiento lento, por lo que en el momento del diagnóstico los pacientes suelen presentar ya una enfermedad generalizada y avanzada, y con afectación de médula ósea (MO) en el 50% de los casos. A pesar de todo ello, los pacientes suelen ser asintomáticos y en algunos casos, de manera infrecuente, presentan citopenias.

Para el estadiaje de la enfermedad al momento del diagnóstico se emplea la clasificación de Lugano de 2014, una modificación de la escala de estadiaje Ann-Arbor de 2011 (1). Los sufijos A o B (ausencia o presencia de síntomas B, respectivamente) solo se tienen en cuenta para la clasificación del linfoma de Hodgkin (26).

Modificación de Lugano (2014)

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

*Masa bulky sólo mantiene su definición en el linfoma de Hodgkin (≥ 10 cm o $\geq 1/3$ del diámetro torácico).

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

Los sufijos A y B sólo se requieren en el linfoma de Hodgkin.

Tabla 4. Sistema de estadificación del LF de Lugano, basado en el sistema Ann-Arbor

En líneas generales, el diagnóstico diferencial se debe plantear con: la hiperplasia linfoide reactiva (habitualmente no existe sobreexpresión de BCL2), la variante hialino vascular de la enfermedad de Castleman (en ésta las células de la mayoría de los folículos

linfoides son BCL6-), el linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (las “células de predominio linfocítico”, también conocidas como “células en palomita de maíz” son CD10-, BCL2- y CD20+), el linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos (las células de Hodgkin y Reed-Sternberg son CD15+, CD30+ y CD45-, y las células B del centro germinal son BCL6+ pero BCL2-), el linfoma de células del manto (las células tumorales son CD5+, CD43+, ciclina D1+ y CD10-) y por último, el linfoma nodal de la zona marginal (tienen inmunoglobulinas monotípicas citoplasmáticas que expresan BCL2, por otra parte son CD5-, CD10-, ciclina D1-, BCL6-, LMO2-, IRTA1+, MNDA+) (27).

A pesar de que, generalmente, el pronóstico del LF se ha considerado muy bueno, la enfermedad puede cursar con un pronóstico desfavorable en un subgrupo de pacientes que sufren una transformación histológica a un linfoma agresivo (28).

Aun habiéndose descrito este fenómeno por primera vez hace más de 65 años (20), los eventos clínico-biológicos involucrados en la TH continúan actualmente sin conocerse bien.

Los resultados de los diferentes estudios empleados para elaborar la presente revisión arrojan en ocasiones resultados inconsistentes, a veces por las propias limitaciones del estudio, y contradictorios entre sí. Sin embargo, se ha podido realizar una recopilación de las principales alteraciones encontradas característicamente en el LFt. Además, hasta la fecha, se han podido establecer dos modelos principales de evolución clonal, lineal y divergente, a partir de un CPC que podría ser uno de los responsables de la naturaleza incurable del LF, y que reafirman la gran variabilidad y complejidad del proceso de TH. En este sentido, los pacientes con TH parece que presentan al momento del diagnóstico mayor número de genes alterados y mutaciones, en comparación con el LF sin TH, o incluso, con el LDCBG *de novo*. Aunque también podría ser que estas alteraciones se encuentren de manera infrecuente en aquellos linfomas que sufrirán TH y que no sean apreciables debido a las técnicas empleadas.

Respecto a las alteraciones características del LFt se han hallado en mayor frecuencia las de los genes CREBBP, KMT2D y BCL2, comunes en todos los momentos evolutivos del LF, puesto que ya se pueden observar desde el momento inicial o en etapas tempranas.

Por otra parte, cabe destacar la inactivación de p53, no identificada al diagnóstico, y sí en el LF con TH, lo que sugiere un papel importante en la progresión del tumor y posterior transformación.

La presencia del gen FOXO1 alterado, hallado también en fases precoces de la enfermedad, sugiere la existencia de una relación significativa con TH precoz.

La adquisición de alteraciones en estos genes y en otros muchos podría ser capaz de explicar por qué el LF que sufre TH pierde la actitud indolente que lo caracteriza.

Por último, se sabe que el microambiente juega un papel relevante en la progresión y TH del tumor. Sin embargo, la información tan limitada de la que se dispone hasta el momento en lo que respecta a ello hace necesaria la investigación futura para comprender los mecanismos por los que el microambiente regula este proceso y cómo interacciona con el tumor. El conocimiento de estos mecanismos abriría las puertas al desarrollo de terapias dirigidas al sistema inmunitario que mejoren el pronóstico del LFt.

7. CONCLUSIONES

¿Por qué siguen existiendo tantas dudas sobre la evolución del LF? ¿Es posible predecir su pronóstico y el riesgo de transformación histológica a linfoma de alto grado?

A día de hoy no ha sido posible definir un marcador o evento genético único y robusto que justifique, y por tanto, permita predecir este proceso. Se han descrito múltiples alteraciones genéticas, marcadores inmunohistoquímicos y eventos clínico-biológicos en relación con la transformación histológica, sin haber sido validado ninguno de ellos para su empleo en la práctica clínica. Los resultados obtenidos parecen demostrar una gran complejidad genética en la patogénesis del LF y su TH, motivo por el cual se postula que existen diferentes mecanismos responsables de la evolución del clon tumoral con el que se inicia la enfermedad.

¿Qué importancia tiene conocer los modelos evolutivos del LF?

Los diferentes escenarios evolutivos que se plantean conllevan implicaciones para la predicción de la transformación. Hasta ahora no se ha podido demostrar si la transformación ocurre posteriormente al diagnóstico de LF, con la adquisición de alteraciones genéticas adicionales, en cuyo caso no sería posible predecir la transformación por medio de ningún test al momento del diagnóstico; o si, por el contrario, desde el inicio de la enfermedad las células neoplásicas ya son portadoras de alteraciones genéticas características que dan lugar a un mayor riesgo de transformación, o incluso se encuentran ya clones con TH, siendo en estos casos potencialmente posible dicha predicción.

¿Cuáles son las principales vías de investigación en el futuro?

La mejora de técnicas como el análisis del ADN circulante, que permitiría conocer mutaciones presentes en sangre periférica, y los aCGH y SNP Arrays ayudaría a aumentar el conocimiento sobre la biología de transformación y la evolución del clon tumoral. Esto posibilitaría definir tanto biomarcadores en el momento del diagnóstico que identifiquen pacientes que sufrirán TH, como eventos que caractericen el proceso de transformación, de cara a plantear nuevos ensayos clínicos centrados en este grupo de pacientes que permitan averiguar estrategias para su prevención, así como desarrollar esquemas terapéuticos dirigidos que mejoren el control y pronóstico del LFt.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. García Álvarez M, González Díaz M, García Sanz R, Alcoceba Sánchez M. Caracterización del Linfoma Folicular y predicción de la transformación histológica a linfoma agresivo: Mecanismos moleculares e implicaciones pronósticas [Tesis Doctoral]. Universidad de Salamanca; 2019.
2. Matas Céspedes A, Pérez Galán P, Campo Güerri E. Innovative therapies targeting tumor-microenvironment crosstalk in indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas [Doctoral Thesis]. University of Barcelona; 2016.
3. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol.* 2011;21(5):293–8.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–90.
5. Seifert M, Scholtysik R, Küppers R. Origin and pathogenesis of B cell lymphomas. In: Küppers R, editor. *Lymphoma. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Humana Press, Totowa, NJ; 2013. p. 1–25.
6. Tapia López VM, Méndez JC, Tercero FR. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina en el Diagnóstico de Lesiones Proliferativas de Ganglio Linfático en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, durante enero 2007 a diciembre 2011 [Trabajo monográfico]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2012.
7. Montalvo Arenas CE. Tejido Linfático y Órganos Linfáticos [Internet]. [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://bct.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/08/Tejido-organos-linfoides.pdf>
8. Adeva Alfonso J, Aledo Serrano Á, Alonso Pereiro E, Alonso Sanz J, Álvarez Andrés E, Ammari Sánchez-Villanueva F, et al. *Manual de Inmunología*. 15th ed. Ruiz Mateos B, Campos Pavón J, Suárez Barrientos A, Sánchez Vadillo I, Sesma Romero J, Ammari Sánchez-Villanueva F, et al., editors. Madrid; 2021.

9. Roisman A, Slavutsky I, Hernández L, Targovnik H. Análisis de los perfiles de expresión de genes codificantes y no codificantes en linfomas no-Hodgkin [Tesis Doctoral]. Universidad Nacional de Buenos Aires; 2016.
10. García JF, Piris MA, Morente MM. Procesos linfoproliferativos no Hodgkin de células B. *Rev Esp Patol.* 2004;37(2):139–58.
11. Choi SM, O'Malley DP. Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Diagn Pathol.* 2018;37:67–74.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
13. Martínez Hernández D, Campo Güerri E. Aspectos biológicos del linfoma folicular. *Cuadernos de Hematología.* 2012.
14. Sorigué Tomàs M, Sancho Cía JM, Ribera Santasusana JM. Linfoma folicular refractario en recaída tras inmunoterapia: Características clínico-radiológicas, tratamiento y pronóstico [Tesis Doctoral]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2020.
15. Leich E, Ott G, Rosenwald A. Pathology, pathogenesis and molecular genetics of follicular NHL. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011 Jun;24(2):95–109.
16. 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(21):2159–69.
17. Cheung KJJ, 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(1):137–48.
18. Fratoni S, Zanelli M, Zizzo M, Sanguedolce F, Aimola V, Cerrone G, et al. The broad landscape of follicular lymphoma: Part II. *Pathologica.* 2020;112:7992–14.
19. Bermúdez Pinargote GM, Piris Pinilla MÁ, Montes Moreno S, Fernández Fernández F. Neoplasia folicular in situ y neoplasia de células del manto in situ: incidencia y significado clínico [Tesis Doctoral]. Universidad de Cantabria; 2017.

20. Fischer T, Zing Pin Chuen N, Chiattono CS, Federico M, Luminari S. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97(1):17–29.
21. Albarrán B, Caballero D, Cabezudo M, de Cabo E, Cidoncha B, Díaz FJ, et al. Guía de linfomas 2017. Asociación Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Doing Soluciones Gráficas S.A.; 2017. p. 9–15.
22. 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(12).
23. Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of ¹⁸fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4643–51.
24. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented? *Blood.* 2017;130(3):258–66.
25. 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(4):1587–94.
26. 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(27):3059–67.
27. Khanlari M, Chapman J. Follicular-usual [Internet]. *PathologyOutlines.com.* 2021 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomafollicularnodalusual.html>
28. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2020;95(3):316–27.