

Linfoma folicular: recomendaciones para el estudio de secuenciación masiva

Follicular lymphoma: recommendations for next-generation sequencing

Miguel Alcoceba-Sánchez^{1,2*}, Santiago Barrio-García³, Concepción Fernández-Rodríguez⁴,
María García-Álvarez^{1,2}, Carlos García-Ballesteros⁵, Ana Jiménez-Ubieto³, M.^a Carmen Chillón-Santos^{1,2},
Mónica López-Guerra^{2,6}, Rosa Ayala-Díaz³, Ruth Stuckey⁷, M.^a Teresa Gómez-Casares⁷,
Eva Barragán-González⁸ y Carolina Martínez-Laperche^{9*}

¹Laboratorio de Biología Molecular/HLA, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ³Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁴Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona; ⁵Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; ⁶Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona; ⁷Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas; ⁸Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁹Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. España

Resumen

Introducción: La integración de tecnologías y conocimientos del laboratorio y la clínica es clave para un diagnóstico preciso de las neoplasias hematológicas. En la última década, la secuenciación masiva (NGS, next-generation sequencing) ha permitido caracterizar el perfil molecular de estas enfermedades, identificando mutaciones, variaciones en el número de copias y genes de fusión recurrentes. Este avance ha impulsado la actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas. Las clasificaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud, la International Consensus Classification y la European LeukemiaNet destacan la relevancia de los datos genéticos, incorporándolos en sus algoritmos diagnósticos y de estratificación del riesgo. En este contexto, la implementación de paneles dirigidos de NGS se recomienda por su capacidad para analizar múltiples alteraciones genéticas. **Objetivo:** Establecer recomendaciones consensuadas para la aplicación estandarizada de estudios de NGS en el diagnóstico molecular del linfoma folicular, definiendo los genes y alteraciones más relevantes según la evidencia científica disponible. **Material y métodos:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), en colaboración con un panel multidisciplinar de expertos, revisó la literatura científica reciente y las principales clasificaciones internacionales (WHO, ICC). A partir de esta revisión, se elaboró un consenso estructurado mediante reuniones de discusión y validación por pares. **Resultados:** Se recogen los genes de interés según su relevancia clínica y la evidencia científica. **Conclusiones:** Esta guía busca orientar a los profesionales sobre el uso de paneles dirigidos de NGS en el linfoma folicular.

Palabras clave: Linfoma folicular. Secuenciación masiva. Guías de consenso.

Abstract

Introduction: The integration of technologies and laboratory knowledge, and clinical information is key to an accurate diagnosis of hematologic neoplasms. Over the past decade, next-generation sequencing (NGS) has enabled the molecular characterization of these diseases, identifying mutations, copy number variations, and recurrent fusion genes. This advance-

*Correspondencia:

Miguel Alcoceba-Sánchez

E-mail: alcocebasanchez@saludcastillayleon.es

Carolina Martínez-Laperche

E-mail: cmartinezi@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 30-01-2025

Fecha de aceptación: 15-10-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.25000010

Disponible en internet: 17-07-2026

Sangre. 2026;45(3):107-111

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ment has driven the update of recommendations for the diagnosis and management of patients with hematologic neoplasms. Recent classifications by the World Health Organization, the International Consensus Classification, and the European LeukemiaNet highlight the relevance of genetic data, incorporating them into their diagnostic and risk stratification algorithms. In this context, the implementation of targeted NGS panels is recommended for their ability to simultaneously analyze multiple genetic alterations. **Objective:** To establish consensus-based recommendations for the standardized application of NGS studies in the molecular diagnosis of follicular lymphoma, defining the most relevant genes and alterations according to the available scientific evidence. **Material and method:** The Molecular Biology in Hematology Group (GBMH), in collaboration with a multidisciplinary panel of experts, reviewed recent scientific literature and major international classifications (WHO, ICC). Based on this review, a structured consensus was developed through discussion meetings and peer validation. **Results:** Genes of interest were compiled based on their clinical relevance and the scientific evidence. **Conclusions:** This guide aims to assist professionals in the use of targeted NGS panels in follicular lymphoma.

Keywords: Follicular lymphoma. Next generation sequencing. Consensus guidelines.

Introducción

El linfoma folicular (LF) es el linfoma no Hodgkin indolente más frecuente, con una incidencia de 2,2 por 100.000 habitantes y año, y es el segundo en frecuencia de todos los linfomas no Hodgkin (20-30%) tras el linfoma B difuso de células grandes¹. La edad media de los pacientes es de 60 años; es infrecuente en personas jóvenes. Además de la variante nodal clásica, la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud incluye cuatro variantes de LF: neoplasia folicular *in situ*, LF duodenal, LF testicular y variante difusa de LF.

El LF se considera el prototipo de linfoma indolente, con tasas elevadas de respuesta al tratamiento en primera línea y una supervivencia superior a 15 años. Sin embargo, el curso clínico es ampliamente heterogéneo y difícil de predecir, caracterizándose por presentar recaídas continuas, respuestas cada vez más cortas y resistencia a distintos fármacos^{2,3}. Así, un 20-30% de los casos son refractarios al tratamiento o bien progresan en los primeros 2 años (POD24, *progression of disease within 24 months*). Estos pacientes con fallo precoz tienen un especial mal pronóstico y presentan una mediana de supervivencia global inferior a 4 años⁴. En cambio, aquellos que permanecen en remisión completa tras 30 meses desde el tratamiento presentan una supervivencia global similar a la población general⁵.

Por otro lado, aproximadamente el 25-30% de los pacientes sufren una transformación histológica a un linfoma más agresivo, principalmente linfoma B difuso de células grandes, con un riesgo de un 3% por año y una incidencia acumulada del 5-6% a los 5 años^{6,7}. La transformación histológica sigue considerándose un evento de mal pronóstico que implica una supervivencia inferior al 30% a los 5 años desde que se produce.

El LF se localiza principalmente en los ganglios linfáticos, aunque en ocasiones infiltra la médula ósea, el bazo y la sangre periférica. Por ello, su diagnóstico se basa en una biopsia del ganglio linfático afectado o, cuando no sea accesible, una biopsia core o biopsia por punción con aguja gruesa. Sobre la muestra tumoral se llevará a cabo un diagnóstico de precisión que requiere el estudio morfológico, inmunohistoquímico y citogenético-molecular para la detección de la t(14;18) (q32.3;q21.3), característica del LF (85-90% de los casos), y que conlleva la sobreexpresión del gen antiapoptótico *BCL2*. Dicha translocación es considerada el evento genético inicial en su patogenia, aunque no es suficiente por sí sola para desarrollar el linfoma.

En los últimos años, las técnicas moleculares de alta sensibilidad, como la secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*), entre otras, han permitido estudiar con mayor profundidad el perfil genético del LF, ampliando el espectro de las alteraciones recurrentes conocidas de la enfermedad que contribuyen a su desarrollo. A pesar de haberse detectado alteraciones de utilidad clínica, hasta la fecha ninguna de ellas tiene un papel diagnóstico o pronóstico consolidado, por lo que son necesarios biomarcadores que permitan identificar en el momento del diagnóstico aquellos pacientes de alto riesgo candidatos a un tratamiento más agresivo, y que eviten sobretratar a los de bajo riesgo. Los estudios de NGS en el LF están aún en fase de investigación, orientados principalmente a detectar pacientes resistentes a los tratamientos convencionales, en especial aquellos con POD24 o con transformación histológica.

Los estudios de NGS propuestos en la presente guía para pacientes con LF se centran en las alteraciones recurrentes características de la enfermedad y en las alteraciones con un potencial papel pronóstico, de modo individual o bien dentro de índices pronósticos.

Aspectos relevantes metodológicos en el linfoma folicular

Momento del estudio

El estudio se realizará en el momento del diagnóstico y ante un fallo a diferentes líneas de tratamiento (recaída o refractariedad primaria o secundaria al tratamiento).

Estudios que se deben realizar

El estudio de la t(14;18)(q32.3;q21.3) se realiza tradicionalmente mediante hibridación *in situ* fluorescente, pero también puede llevarse a cabo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, al no existir un único punto de corte para el gen *BCL2*, el estudio por PCR requiere el uso de múltiples reacciones para detectar dicha translocación en todos los pacientes, ya que el análisis del punto de corte más frecuente solo permitiría identificar la translocación en el 50-60% de los casos. Además, si el paciente presenta transformación a alto grado también se recomienda estudiar los reordenamientos del gen *MYC*.

El estudio de los reordenamientos (*BCL2*, *BCL6* o *MYC*) puede realizarse mediante NGS, pues ya se han incorporado en algunos de los paneles comerciales.

Empleo de paneles de NGS en el linfoma folicular

Después de realizar una revisión de la bibliografía, el grupo de LF ha consensuado la lista de genes (Tabla 1) y regiones cromosómicas (Tabla 2) que se deben estudiar. En la tabla 1 se incluyen mutaciones –variaciones de nucleótido simple y pequeñas inserciones y deleciones (indel)– en regiones codificantes y en zonas de *splicing* en 17 genes, descritas previamente en el LF. Se han identificado mutaciones *driver* tempranas en genes implicados en la regulación epigenética y la modificación de la cromatina, incluyendo *ARID1A*, *CREBBP*, *EP300*, *EZH2*, la familia *HIST1H* (principalmente B-E), *KMT2D* (*MLL2*) y *MEF2B*, observándose mutaciones en uno o más de estos genes en aproximadamente el 95% de los pacientes. Otras alteraciones recurrentes (mutación o indel, > 10%) se incluyen en la tabla 1 y afectan principalmente a la modulación inmunitaria, la vía de JAK/STAT o la vía del factor nuclear kappa B.

Además, en la tabla 2 se incluyen algunas alteraciones en el número de copias relevantes, aunque la NGS no es una metodología estandarizada para su detección.

Tabla 1. Genes más relevantes relacionados con el linfoma folicular incluidos en el panel de secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*)

Genes	Valor clínico	Grado de evidencia
<i>BCL2</i>	Diagnóstico*	Recomendado
<i>CREBBP</i> [†]	Diagnóstico*	Recomendado
<i>EZH2</i> ^{††}	Pronóstico, tratamiento	Recomendado
<i>FOXO1</i> ^{††}	Pronóstico	Recomendado
<i>KMT2D</i>	Diagnóstico*	Recomendado
<i>TP53</i>	Pronóstico	Recomendado
<i>ARID1A</i> [†]		Opcional
<i>CARD11</i> [†]		Opcional
<i>CTSS</i>		Opcional
<i>EP300</i> ^{††}		Opcional
<i>FAS</i>		Opcional
<i>HIST1H1</i> familia (B-E)		Opcional
<i>MEF2B</i> [†]		Opcional
<i>SOCS1</i>		Opcional
<i>STAT6</i>	Diagnóstico	Opcional
<i>TNFAIP3</i>		Opcional
<i>TNFRSF14</i>	Diagnóstico	Opcional

*Por su elevada incidencia en el linfoma folicular, podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial con otros linfomas no Hodgkin de células B.

[†]Potencial pronóstico estudiados en conjunto dentro del m7-FLIPI.

^{††}Potencial pronóstico estudiados en conjunto dentro del POD24-PI.

Tanto en la progresión clínica como en la transformación histológica existen alteraciones y cambios citogenéticos adicionales, destacando los reordenamientos del gen *MYC*, así como las alteraciones (mutaciones o pérdida) de los genes *TP53* o *CDKN2A*, eventos infrecuentes en el momento del diagnóstico (< 5%).

En cuanto a los factores pronósticos, las alteraciones en los genes *EZH2*, *FOXO1* y *TP53* se han asociado con distinto pronóstico en diferentes estudios de modo consistente y pueden tener impacto clínico en los pacientes con LF (véase el apartado «Utilidad clínica de los paneles de NGS en el linfoma folicular»)⁸⁻¹³. Otras alteraciones presentan resultados discrepantes entre series y requieren mayor investigación. Por otro lado, existen modelos, como el m7-FLIPI (*m7-Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) y el POD24-PI (*POD24 Prognostic Index*), que integran parámetros de riesgo clínico (como el FLIPI) con el estado mutacional

Tabla 2. Alteraciones estructurales más relevantes relacionadas con el linfoma folicular incluidas en el panel de secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*)

Alteraciones estructurales	Valor clínico	Grado de evidencia
Fusiones <i>IGH-BCL2</i> o <i>BCL2t</i> <i>BCL6t</i> <i>MYCt</i> *	Diagnóstico Diagnóstico Pronóstico	Obligatorio Recomendado Recomendado
Variaciones en el número de copias <i>del(9p21.3)</i> / <i>CDKN2A/B</i> <i>del(1p36)</i> <i>amp(2p15-p16)</i> <i>del(6q)</i> <i>del(17p)</i> *	Pronóstico Pronóstico Pronóstico	Recomendado Opcional Opcional Opcional Opcional

*Transformación o recaída.

de genes específicos (véase el apartado «Utilidad clínica de los paneles de NGS en el linfoma folicular»), lo que hace que permitan identificar a los pacientes con un mayor riesgo de progresión, aunque no están implementados en la rutina clínica^{14,15}.

Otra posible utilidad de las técnicas de NGS podría ser guiar el tratamiento de los pacientes, como es el caso de las mutaciones en *EZH2*, que ayudarían a decidir el tratamiento en casos seleccionados.

De manera resumida, en el LF consideramos de mayor interés el estudio mutacional de *EZH2*, *FOXO1* y *TP53* por su asociación con el pronóstico en distintos trabajos, y en el caso de *EZH2*, por su potencial valor para guiar el tratamiento. Los genes incluidos en los índices pronósticos m7-FLIPI (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* y *CARD11*) y POD24-PI (*EP300*, *FOXO1* y *EZH2*) también pueden ser de interés en el momento del diagnóstico.

Utilidad clínica de los paneles de NGS en el linfoma folicular

Aunque los hallazgos moleculares relacionados con la patogénesis del LF son numerosos, actualmente son muy pocas las mutaciones con potencial implicación en el manejo clínico de los pacientes.

TP53

Las mutaciones o deleciones de *TP53* provocan pérdida de función de la proteína. Son infrecuentes en el momento del diagnóstico (5%), pero suponen el

único marcador validado como factor de mal pronóstico y mayor riesgo de progresión, aumentando su incidencia en las recaídas y en la transformación histológica (20-30%)^{8,9}.

EZH2

Puede ser un marcador que ayude en la elección del tratamiento. Por una parte, varios trabajos muestran una asociación de las mutaciones en este gen con un mejor pronóstico tras el tratamiento con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)¹⁰⁻¹²; en cambio, estas diferencias no se ven con regímenes basados en bendamustina¹⁶. Por otro lado, en 2020 la Food and Drug Administration aprobó la primera terapia dirigida en LF, el tazemetostat, un inhibidor de *EZH2* indicado en pacientes con LF en recaída o refractarios portadores de mutaciones activadoras en *EZH2* (Y646X, A682G o A692V) que hayan recibido dos líneas previas de tratamiento, o bien en pacientes en recaída o refractarios que no tienen alternativas satisfactorias de tratamiento¹³.

FOXO1

Las mutaciones en este gen se han asociado a peor respuesta al tratamiento, menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia global¹²⁻¹⁴.

Otras mutaciones

Por su elevada incidencia, las mutaciones de *BCL2*, *CREBBP* y *KMT2D* podrían ayudar en el diagnóstico diferencial del LF con otras enfermedades, excepto el linfoma B difuso de células grandes de tipo GCB. Los avances en el conocimiento biológico han propiciado durante los últimos años el desarrollo de nuevos modelos de estratificación del riesgo que incluyen marcadores moleculares. La propuesta más relevante en este ámbito es m7-FLIPI, un modelo clínico-genético publicado en 2015 que integra el estado mutacional de siete genes recurrentemente mutados en LF (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* y *CARD11*) junto con el FLIPI y la escala de estado funcional en cáncer del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹⁴. Cuatro de los factores del modelo m7-FLIPI (el FLIPI y las mutaciones en *EZH2*, *EP300* y *FOXO1*) forman parte también del POD24-PI, un modelo diseñado para predecir el riesgo de POD24. Si bien estos sistemas, respecto al FLIPI, mejoran la capacidad de estratificar grupos de

pacientes de acuerdo con la respuesta clínica, se encuentran dificultades para su implementación, pues mejoran la especificidad a costa de menor sensibilidad, no existen estudios que hayan evaluado su utilidad con carácter prospectivo y no son útiles para tomar decisiones en cuanto a la elección del tratamiento. Además, su uso está limitado, ya que los marcadores moleculares identificados todavía no se evalúan ampliamente en los laboratorios¹⁶⁻¹⁸.

Es de esperar que la creciente implementación de las técnicas de NGS para la caracterización molecular de los pacientes permita establecer nuevas correlaciones clínico-genéticas que puedan incorporarse al manejo clínico de los pacientes con LF, y desarrollar terapias dirigidas que mejoren su calidad de vida y la supervivencia global.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia por su apoyo en la publicación de estas guías.

Financiamiento

Diagnóstica Longwood apoyó la producción de las guías.

Conflicto de intereses

M.T. Gómez-Casares recibió honorarios por su participación como ponente, consultora o asesora de Novartis, Roche, GSK, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de Novartis, Astellas e Incyte. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. 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;127:2375-90.
2. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest*. 2012;122:3424-31.
3. Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2016;127:2055-63. Erratum in: *Blood*. 2016;128:463.
4. 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. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2016;34:1430.
5. Magnano L, Alonso-Álvarez S, Alcoceba M, Rivas-Delgado A, Muntañola A, Nadeu F, et al. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Life expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar to that of the Spanish general population. *Br J Haematol*. 2019;185:480-91.
6. Alonso-Álvarez S, Magnano L, Alcoceba M, Andrade-Campos M, Espinosa-Lara N, Rodríguez G, et al. Risk of, and survival following, histological transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective multicentre study by the Spanish GELTAMO group. *Br J Haematol*. 2017;178:699-708.
7. Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C, et al.; Aristotle Consortium. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol*. 2018;5:e359-67.
8. Lo Coco F, Gaidano G, Louie DC, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R. p53 mutations are associated with histologic transformation of follicular lymphoma. *Blood*. 1993;82:2289-95.
9. 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.
10. Bódor 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.
11. 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.
12. García-Álvarez M, Alonso-Álvarez S, Prieto-Conde I, Jiménez C, Sarasquete ME, Chillón MC, et al. Genetic complexity impacts the clinical outcome of follicular lymphoma patients. *Blood Cancer J*. 2021;11:11.
13. 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;21:1433-42.
14. 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.
15. 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.
16. Jurinovic V, Passerini V, Oestergaard MZ, 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(Suppl 1):122.
17. Weigert O, Weinstock DM. The promises and challenges of using gene mutations for patient stratification in follicular lymphoma. *Blood*. 2017;130:1491-8.
18. 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.