



O Linfoma Folicular (LF) corresponde a aproximadamente 20% de todos os linfomas não-Hodgkin (LNH), sendo o mais comum de todos os linfomas indolentes<sup>1</sup>, com uma incidência estimada de 2-4 casos/ 100.000 habitantes por ano<sup>2</sup>. Indivíduos na 6ª década de vida são os mais afetados<sup>3</sup>, com uma discreta predominância no sexo masculino<sup>4</sup>. Devido ao seu caráter indolente, a taxa de sobrevida global em 5 anos é alta, em torno de 80%, com um risco acumulado de mortalidade em 10 anos associado ao linfoma de 10,3%<sup>5</sup>.

*Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.*

## I. ASSISTENCIAL

### 1. AVALIAÇÃO INICIAL E DIAGNÓSTICO

#### 1.1 AVALIAÇÃO INICIAL

O LF apresenta curso clínico heterogêneo, podendo o indivíduo permanecer assintomático por longos períodos, principalmente em estadios precoces, ou apresentar mais frequentemente os seguintes sintomas:

- Linfonodomegalia
- Esplenomeglia
- Astenia
- Sintomas B (febre, sudorese noturna recorrente, perda >10% do peso em 6 meses)
- Citopenias

Todos os pacientes devem ter anamnese dirigida, avaliação de fatores de risco e exame físico completo.

#### 1.2 DIAGNÓSTICO

- Preferencialmente realizado por biópsia excisional
- Considerar biópsia por agulha grossa somente quando a região suspeita de acometimento neoplásico não for facilmente acessível para biópsia excisional
- Em caso de biópsia realizada em serviço externo, a revisão anatomopatológica do bloco de parafina deverá ser realizado em nosso serviço antes do início do tratamento quimioterápico. Em caso de amostra insuficiente, uma nova biópsia deverá ser realizada
- Punção por agulha fina (PAAF) não deve ser usada para o diagnóstico
- A avaliação imunohistoquímica (IHQ) deve conter: CD20, CD10, BCL6, BCL2, CD5, Ki67
- A biópsia deve conter a gradação conforme número de centroblastos por campo de maior aumento (**apêndice A**)
- Em casos selecionados, pode ser solicitado FISH para t(14;18) ou painel molecular linfoide

### 1.3 . EXAMES COMPLEMENTARES

Após confirmação diagnóstica, os seguintes exames devem ser realizados:

- Hemograma, função renal e hepática, albumina, eletroforese de proteínas séricas, beta-2-microglobulina, DHL, IgA, IgG, IgM, ácido úrico
- Sorologias para hepatite B, C e HIV
- B – hCG se mulher em idade fértil
- Ecocardiograma transtorácico (se indicado tratamento quimioterápico)
- Exames para estadiamento (ver item 2)

## 2. ESTADIAMENTO

O estadiamento do LF deve incluir:

- PET-CT ou tomografia computadorizada (TC) com contraste de pescoço, tórax, abdome e pelve
- Aspirado e biópsia de medula óssea com IHQ (em casos selecionados, tais exames podem não ser realizados)
- Realizar PET-CT na suspeita de transformação para linfoma agressivo ou nos estádios I/II a fim de confirmar doença localizada.

O estadiamento do LF é estabelecido segundo critérios de Ann Arbor (conforme **apêndice B**)

## 3. PROGNÓSTICO

- Os principais escores prognósticos estão exemplificados na tabela abaixo.
- O escore m7-FLIPI, baseado no FLIPI aliado ao status mutacional de 7 genes recentemente foi descrito como fator prognóstico. No entanto, ainda não apresenta reprodutibilidade na prática clínica.
- Outro fator prognóstico importante é o tempo de progressão da doença após o início do tratamento. Pacientes com progressão após 12 e 24 meses do início da quimioterapia (EFS12 e POD24, respectivamente), apresentam piores desfechos<sup>6</sup>.

	FLIPI	FLIPI 2	PRIMA-PI
ENVOLVIMENTO NODAL	> 4 sítios	Maior diâmetro > 6cm	-
IDADE	> 60 anos	> 60 anos	-
HEMOGLOBINA	< 12g/dL	< 12g/dL	-
ESTADIO	III-IV	Envolvimento MO	Envolvimento MO
MARCADOR SÉRICO	↑DHL	↑B2mCg	↑B2mcg

PONTUAÇÃO / CRITÉRIOS	RISCO
0 – 1	BAIXO
B2mcg NORMAL E MO NEGATIVA	
2	INTERMEDIÁRIO
B2mcg NORMAL E MO POSITIVA	
3 – 5	ALTO
B2mcg ELEVADA	

#### 4. TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA

##### 4.1. LF LOCALIZADO (ESTADIOS I/II)<sup>7</sup>

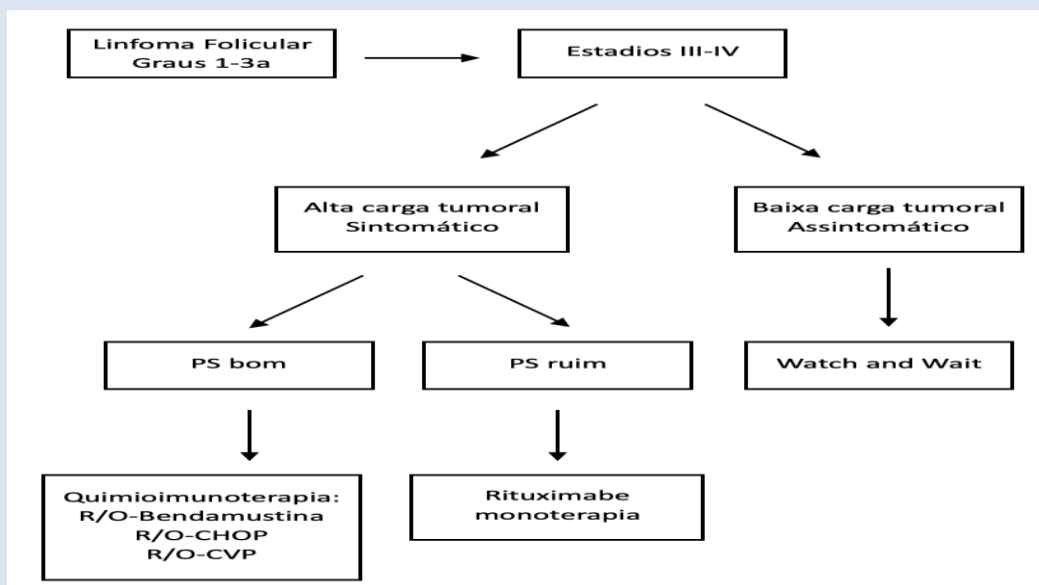
Em estadios iniciais, o tratamento do LF pode ter intuito curativo com radioterapia local, sendo outras opções o uso de anticorpo monoclonal anti-CD20 ou observação, a depender do quadro clínico e performance status do paciente.



\*Considerar: terapia sistêmica se ISRT não factível; WW ou Rituximabe monoterapia se PS ruim

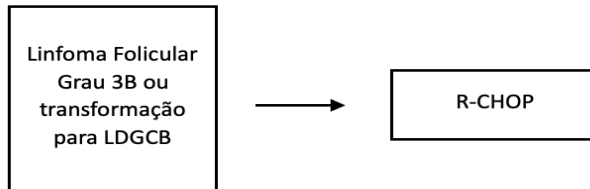
##### 4.2. LF AVANÇADO (ESTADIOS III/IV)<sup>8</sup>

Ainda não há terapia curativa estabelecida e, devido à história natural da doença, muitos pacientes permanecem assintomáticos por longos períodos, sendo o tratamento geralmente indicado nos casos com alta carga tumoral (**apêndice C**).



### 4.3. LF 3B OU TRANSFORMADO

Os casos de linfoma folicular grau 3B ou evidência de transformação histológica devem sempre ser tratados com esquema de linfoma agressivo.



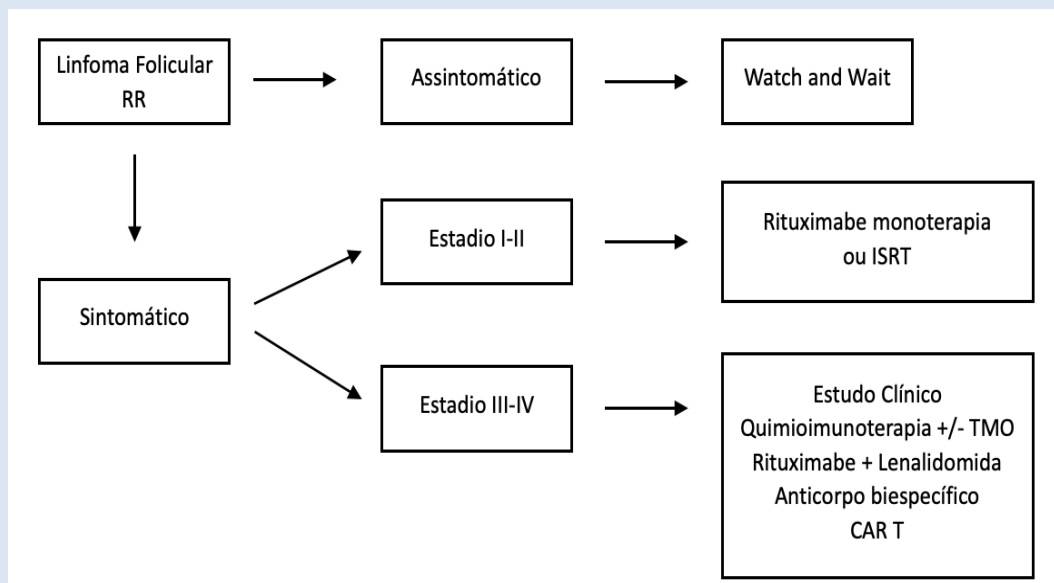
### 4.4. TERAPIA DE MANUTENÇÃO

- Rituximabe a cada 2 meses por 2 anos após o esquema de indução pode ser utilizado, com base em estudos que demonstram aumento na sobrevida livre de progressão sem, no entanto, impactar na sobrevida global<sup>9</sup>.
- Manutenção com Rituximabe foi testada mais extensivamente após esquemas R-CHOP e R-CVP. A evidência para manutenção após R – Bendamustina (BR) também parece ter benefício<sup>10</sup>, porém não é baseada em estudos fase 3, e deve ser discutida individualmente.

### 5. LF RECIDIVADO OU REFRATÁRIO (RR)<sup>11</sup>

- Todos os pacientes devem ser submetidos a biópsia para confirmar recaída e avaliar possibilidade de transformação; porém se o local de biópsia for de difícil acesso, a conduta deverá ser discutida caso a caso.
- Pacientes assintomáticos com baixa carga tumoral podem ser acompanhados de perto em Watch and Wait (WW).
- Se doença localizada, pode-se realizar ISRT se factível ou Rituximabe.
- Se houve progressão de doença até 2 anos do início do tratamento (POD24), deve – se considerar quimioterapia intensiva (R-ICE, R-DHAP, R-GDP) seguida de transplante de medula óssea (TMO). Para pacientes inelegíveis a TMO, tratamento com R – Lenalidomida pode ser considerado.
- Após a segunda linha, há indicação de terapias mais modernas, como anticorpo biespecífico (BsAb) e terapia celular (CAR – T).

Considerar estudo clínico, se disponível, para pacientes elegivos o paciente seja elegível, avaliar se há estudo clínico disponível



## 6. SEGUIMENTO

ANOS 1 – 2	<ul style="list-style-type: none"><li>Avaliação clínica e exame físico a cada 3 – 6 meses</li><li>TSH e T4 livre anual se ISRT cervical</li><li>Dosagem de imunoglobulinas a cada 6 meses</li><li>Exames de imagem direcionados à queixa clínica. Não é recomendada avaliação com TCs ou PET-CT periódicas.</li></ul>
ANOS 3 – 5	<ul style="list-style-type: none"><li>Avaliação clínica e exame físico a cada 6 meses</li></ul>
APÓS ANO 5	<ul style="list-style-type: none"><li>Avaliação clínica e exame físico anual</li></ul>

## 7. APÊNDICES

### Apêndice A

GRAU	CENTROBLASTOS POR CMA*
1	Até 5
2	6 – 15
3A	>15 com centrócitos presentes
3B	>15 com foliculos constituídos quase inteiramente por centroblastos

\*CMA: campo de maior aumento

### Apêndice B – CRITÉRIOS ANN ARBOR

ESTADIO	EXTENSÃO
I	1 um sítio linfonodal.
II	≥ 2 regiões linfonodais no mesmo lado diafragma.
III	Regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; linfonodos acima do diafragma com acometimento esplênico.
IV	Acometimento ≥ 1 sítio extranodal

## Apêndice C: CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇA COM ALTA CARGA TUMORAL

Basta 1 critério presente para configurar alta carga tumoral

GELF	BNLI
ENVOLVIMENTO $\geq 3$ ÁREAS NODAIS COM DIÂMETRO DO LINFONODO $\geq 3$ cm	PROGRESSÃO NOS ÚLTIMOS 3 MESES
MASSA $>7$ cm	ENVOLVIMENTO DE ÓRGÃO-ALVO
SINTOMAS B	INFILTRAÇÃO RENAL OU HEPÁTICA
ESPLENOMEGALIA	LESÕES ÓSSEAS
SINTOMAS COMPRESSIVOS (ureteral, TGI, etc.)	SINTOMAS SISTÊMICOS OU PRURIDO
PRESENÇA DE EFUSÕES (líquido pleural, ascite)	CITOPENIAS (LEUCÓCITOS $<3000/\text{mm}^3$ ou PLAQUETAS $<100.000/\text{mm}^3$ ou Hb $<10\text{g/dL}$ )
FASE LEUCEMICA ( $> 5.000/\text{mm}^3$ células circulantes )	
NEUTRÓFILOS $<1000/\text{mm}^3$ ou PLAQUETAS $< 100.000/\text{mm}^3$	

## II. GLOSSÁRIO

BNLI: Investigação Nacional Britânica do Linfoma

B2MG: beta-2-microglobulina

CAR T: células T com receptores quiméricos de antígenos

CMA: campo de maior aumento

FISH: Hibridização in Situ por Fluorescência

GELF: Critérios do Grupo de Estudo do Linfoma Folicular

IHQ: Imunohistoquímica

ISRT: radioterapia no local envolvido

LF: Linfoma Folicular

LNH: linfoma não-hodgkin

MO: medula óssea

PAAF: Punção Aspirativa por Agulha Fina

PET-CT: tomografia por emissão de pósitrons - tomografia computadorizada

PS: Performance Status

RB: rituximabe, bendamustina

R/O-CVP: rituximabe/obinutuzumabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona

R/O-CHOP: rituximabe/obinutuzumabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona

R-DHAP: rituximabe, dexametasona, cisplatina, citarabina em alta dose

R-GDP: rituximabe, gencitabina, dexametasona e platina

R-ICE: rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposideo

TC: Tomografia Computadorizada

TGI: trato gastrointestinal

TMO: transplante de medula óssea

### III. HISTÓRICO DE REVISÕES

28/05/2025- Revisão periódica

### IV. Referências

[1] Carbone A, Roulland S, Glohini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, Fitzgibbon J. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Dec 12;5(1):83. doi: 10.1038/s41572-019-0132-x. PMID: 31831752.

[2] Su YC, et al. Investigation of the incidence trend of follicular lymphoma from 2008 to 2017 in Taiwan and the United States using population-based data. *PLoS One*. 2022 Mar 17;17(3):e0265543. doi: 10.1371/journal.pone.0265543. PMID: 35298555; PMCID: PMC8929617.

[3] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997 Jun 1;89(11):3909-18. PMID: 9166827.

[4] Radkiewicz C, et al. Sex differences in lymphoma incidence and mortality by subtype: A population-based study. *Am J Hematol*. 2023 Jan;98(1):23-30. doi: 10.1002/ajh.26744. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36178436; PMCID: PMC10092431.

[5] Sarkozy C, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 10;37(2):144-152. doi: 10.1200/JCO.18.00400. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30481079; PMCID: PMC6366812.

[6] Maurer MJ, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol*. 2016 Nov;91(11):1096-1101. doi: 10.1002/ajh.24492. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27465588; PMCID: PMC5073042.

[7] Friedberg JW, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3368-75. doi: 10.1200/JCO.2011.40.6546. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22915662; PMCID: PMC3675665.

[8] Freedman A, et al. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020 Mar;95(3):316-327. doi: 10.1002/ajh.25696. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31814159.

[9] Salles G, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7. Epub 2010 Dec 20. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 2;377(9772):1154. PMID: 21176949.

[10] Bastos-Oreiro M, et al. Comparing R-Bendamustine vs. R-CHOP Plus Maintenance Therapy as First-Line Systemic Treatment in Follicular Lymphoma: A Multicenter Retrospective GELTAMO Study. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 26;16(7):1285. doi: 10.3390/cancers16071285. PMID: 38610963; PMCID: PMC11010804.

[11] Caridà G, et al. Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Current Advances and Emerging Perspectives. *Eur J Haematol*. 2025 May;114(5):775-784. doi: 10.1111/ejh.14401. Epub 2025 Feb 19. PMID: 39971627; PMCID: PMC11976689.

<b>Código Documento:</b>	<b>Elaborador:</b>	<b>Revisor:</b>	<b>Aprovador:</b>	<b>Data de Elaboração:</b>	<b>Data de Aprovação:</b>
CPTW290.2	Carolina Leme de Moura Pereira Carolina Cristina Pellegrino Feres Larissa Lane Cardoso Teixeira Guilherme Fleury Perini	Danielle Ovigli  Mauro Dirlando Conte de Oliveira	Nelson Hamerschlak  Andréa Maria Novaes Machado	19/07/2022  <b>Data de revisão:</b> 09/06/2025	09/06/2025