



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMAS NO HODGKIN

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología, SOCHIHEM 2015

1

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que será utilizado con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2013.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión

Autores

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dr. Claudio Flores Pino

Dr. Daniel Araos Herrera

Dra. María Elena Cabrera Contreras

Guías revisadas por: Dr. Pablo Ramírez, Dr. Sergio Portiño, Dr. Jorge Alfaro, Dra. Carmen Cao, Dra. Patricia Fardella

Fecha publicación

Enero 2015



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. Los Linfomas no Hodgkin se clasifican según CIE-10 (desde 1997), con el código C82-C85.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Linfoma no Hodgkin mayores de 15 años".

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Linfoma no Hodgkin, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos, y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con Linfoma no Hodgkin.



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- LINFOMA NO HODGKIN DE CÉLULAS GRANDES

- DIAGNÓSTICO
- CLASIFICACIÓN
- ETAPIFICACIÓN
- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA
- TRATAMIENTO
- CRITERIOS DE RESPUESTA
- CONDUCTA EN RECAÍDA Y REFRACTARIEDAD
- SEGUIMIENTO

3.- LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO DE CÉLULAS GRANDES B

- CARACTERÍSTICAS Y DIAGNOSTICO
- TRATAMIENTO
- CRITERIOS DE RESPUESTA

4.- LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

- CARACTERÍSTICAS
- DIAGNÓSTICO
- ETAPIFICACIÓN
- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA
- TRATAMIENTO
- CONDUCTA EN RECAÍDA Y PROGRESIÓN

5.- LINFOMAS FOLICULARES

- DIAGNÓSTICO
- CLASIFICACIÓN
- ETAPIFICACIÓN
- EVALUACIÓN DE RIESGO
- TRATAMIENTO
- CONDUCTA EN RECAÍDA Y PROGRESIÓN
- EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO



6.- LINFOMA DE BURKITT

- DIAGNÓSTICO
- ETAPIFICACIÓN
- TRATAMIENTO
- PACIENTE REFRACTARIO Y RECAÍDAS

7.-LINFOMAS T

Linfoma anaplástico T ALK +
Linfoma T periférico no especificado
Linfoma anaplástico ALK (-)
Linfoma angioinmunoblástico
Leucemia Linfoma T del Adulto
Linfoma NK extranodal tipo nasal

- CLASIFICACIÓN
- DIAGNÓSTICO
- ETAPIFICACIÓN
- TRATAMIENTO

8.-BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

Los Linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, que se originan en células B, T o NK, precursoras o maduras. Se clasifican de acuerdo al sistema propuesto por la WHO, última versión del año 2008, que emplea parámetros morfológicos, marcadores de inmunofenotipo, moleculares y características clínicas para obtener un diagnóstico específico consistente.

La incidencia de estas patologías va en aumento a nivel mundial, independiente de los cambios en métodos diagnósticos y clasificación. En Chile se estima una incidencia aproximada anual de 6 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad de 3 a 4 por 100.000. Se desconocen las causas de esta tendencia a aumento en incidencia.

Esta Guía pretende ofrecer pautas generales de diagnóstico y tratamiento de algunos subtipos de LNH. En futuras ediciones se incorporarán además otras variedades que por razones de tiempo no pudieron incluirse ahora.

Incidencia de LNH, según encuesta 2003-2007 (MINSAL)

Tipo de patología	N° casos/año	TBI	TAI	Tasas RM	N° muertes/año	TBM
LNH hombres	449	5,6	6,1	6,7	285,8	3,6
LNH mujeres	522,4	6,4	5,9	7,17	257,6	3,1

LNH Linfoma no Hodgkin, TBI: Tasa Bruta de incidencia, TAI: Tasa Ajustada por Edad por la nueva población estándar de OMS, RM: Región Metropolitana, TBM: Tasa Bruta de Mortalidad



2.- LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe ser hecho en una muestra obtenida mediante biopsia excisional de un ganglio linfático o tejido extranodal. La biopsia por punción sólo es apropiada en aquellos raros casos que requieren un tratamiento urgente, o en una lesión de difícil acceso, asociado a inmunohistoquímica, citometría de flujo y eventualmente determinación de clonalidad por reordenamiento de IgH y TCR.

Un panel de inmunohistoquímica mínimo que incluye CD45, CD20 y CD3 es mandatorio. Es recomendable complementar con CD5, CD10, BCL2, BCL6, Ki67. En casos seleccionados Ciclina D1, VEB-ISH, MYC*.

Citogenética en casos especiales: FISH t(14;18), t(8;14)

*LDCGB CD10 + con índice de proliferación Ki67 >90%, con o sin características tipo Burkitt.

CLASIFICACIÓN

LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES, SUBTIPOS WHO
LDCG B NOS
LDCGB PRIMARIO DE SNC
LINFOMA PRIMARIO DE CAVIDADES (DERRAMES)
LINFOMA B CON CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS ENTRE LDCGB Y HODGKIN CLÁSICO
LINFOMA PRIMARIO DE CÉLULAS GRANDES B MEDIASTÍNICO (TÍMICO)
LINFOMA CEL GRANDES B INTRAVASCULAR
LDCG B ASOCIADO CON INFLAMACION CRONICA
LDCG B ALK POSITIVO
LDCGB NO CLASIFICABLE, CON CARACTERÍSTICAS INTERMEDIAS CON L. DE BURKITT
LDCG B VEB + DEL ANCIANO
LINFOMA CEL GRANDES B RICO EN CEL T/HISTIOCITOS



ETAPIFICACIÓN

Hemograma, VHS, perfil bioquímico que incluya LDH.

Serología viral de VIH, Hepatitis B (HBSAg y Anticore en pacientes de bajo riesgo; en pacientes de riesgo o con historia de hepatitis previa, antígeno e y si es positivo, carga viral) y serología hepatitis C.

Electroforesis de proteínas.

TAC de tórax, abdomen y pelvis.

Biopsia de médula ósea (unilateral) con o sin mielograma.

Punción lumbar (PL) y estudio de LCR en casos de alto riesgo (afectación senos paranasales, testículo, peridural, médula ósea, 2 ó más sitios extranodales con LDH aumentada).

Evaluación de Performance Status

Función cardíaca (FEVI).

PET Scan es fuertemente recomendado al diagnóstico, ya que permite una evaluación más precisa de la extensión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento de acuerdo a los criterios revisados.

Calcular IPI o variante del mismo, como IPI ajustado por edad.

Test embarazo cuando proceda.



FACTORES PRONÓSTICOS

El predictor clínico más simple y útil es el Índice Pronóstico Internacional (IPI, ver tabla), que ha mantenido su valor en la era de R-quimioterapia, aunque las curvas de supervivencia de los grupos de mayor riesgo han tendido a acercarse a los de mejor pronóstico, acortándose la brecha. Existen variantes del IPI como el IPI ajustado a edad (aa IPI) y el IPI revisado.

IPI
Edad > 60 años
Etapas avanzadas (III-IV)
Compromiso extranodal ≥ 2 sitios
LDH elevada
Bajo PS, ECOG ≥ 2

aa IPI
Etapas avanzadas (III-IV)
LDH elevada
Bajo PS, ECOG ≥ 2

Grupo de riesgo	N° factores IPI	% pacientes	SG a 4 años (%)
N 365			
Bajo	0-1	28	82
Intermedio bajo	2	27	81
Intermedio alto	3	21	49
Alto	4-5	24	59
<i>IPI Revisado</i>			
Muy bueno	0	10	94
Bueno	1-2	45	79
Malo	3-4-5	45	55

Blood 2007; 109:1857-1861.

El aaIPI reconoce riesgo bajo, cero factores; intermedio 1; intermedio 2, y riesgo alto con 3 factores.



Los estudios de expresión génica con microarreglos (no disponible en la práctica clínica), han mostrado subgrupos dentro de linfomas difusos de células grandes, los más importantes dependiendo de la célula de origen, son el tipo centro germinal y tipo linfocito B activado, este último con menores tasas de curación con las terapias actuales. Se ha tratado de identificar estos subgrupos en base a algoritmos con marcadores de inmunohistoquímica (CD 10, BCL-6, MUM1, GCET1, FOXP1, etc) con una concordancia que fluctúa entre 80 y 90 % con estudios de expresión génica. Pese a ello esta información no se traduce en cambios en conducta terapéutica en la práctica, aunque hay evidencias preliminares de que el linfoma tipo linfocito activado puede beneficiarse de bloqueo de NF-κB.

Recientemente se ha demostrado que la coexpresión por inmunohistoquímica (IHQ) de BCL-2 y MYC (cut off 70 y 40 % respectivamente), marca un grupo de pronóstico similar al tipo linfocito B activado y que esta característica es común en este subgrupo; más aún, la determinación de célula de origen pierde valor pronóstico independiente. Esta coexpresión en la mayoría de los casos no se debe a t(14:18) y t(8:14) coincidentes - condición conocida como linfoma de “doble hit”, que en general se presenta como enfermedad altamente agresiva y con pobre respuesta terapéutica incluso con esquemas de terapia de linfoma de Burkitt – sino a sobreexpresión por otros mecanismos. Es posible que en el futuro cercano se disponga de estos marcadores comerciales de IHQ que ayudarán a precisar pronóstico al momento del diagnóstico.

Se ha señalado que la monocitosis (recuento mayor de 630 por mm³) y linfopenia < 1000 x mm³, son marcadores independientes de mal pronóstico en pacientes con linfoma DCGB. Estos son parámetros simples de obtener y pueden ayudar a categorizar riesgo en casos individuales. Requiere mayor evaluación, aunque existe experiencia nacional por parte de uno de los autores que confirma este hallazgo (ME Cabrera, comunicación personal).



TRATAMIENTO

Etapas I-II nodal o extranodal:

- 3-4 ciclos de R-CHOP con Radioterapia de campo comprometido (IFRT)
- 6 ciclos de R-CHOP, sin Radioterapia
- IFRT exclusiva en pacientes no candidatos a quimioterapia (considerar uso de rituximab)
- I-II bulky (> 10 cm de diámetro): R-CHOP por 6 más IFRT. Con PET negativo al final de quimioterapia, puede omitirse RT.

No hay estudios clínicos comparativos en la era de quimio-inmunoterapia que aclaren el rol de la radioterapia en etapas localizadas. El uso de quimio-inmunoterapia exclusiva 6 ciclos se prefiere en localizaciones en que la radioterapia sea riesgosa, como por ejemplo ganglios cervicales altos o intra abdominales cercanos a órganos con baja tolerancia a la irradiación.

Etapas III-IV:

- R-CHOP 6 a 8 ciclos; RT a sitios bulky.

No existe evidencia comparativa que apoye otros esquemas como R-CHOP 14, DA-EPOCH, o R-ACVBP, como reemplazo de R-CHOP 21 como estándar, aunque pueden utilizarse en circunstancias especiales de alto riesgo. No se recomienda la quimioterapia en dosis altas con rescate autólogo como consolidación en casos de riesgo alto, fuera de contexto de ensayos clínicos.

En pacientes mayores de 70 años o con comorbilidad significativa: R-mini CHOP (reducción de dosis de Adriamicina). Pacientes con disfunción ventricular, RCVP o R-CEOP (reemplaza adriamicina por etopósido) o R-CNOP (con seguimiento estrecho de FEVI).

Profilaxis de SNC:

La incidencia de recidiva a este nivel es 5 a 6 %, y su aparición ensombrece el pronóstico. Tradicionalmente se consideran factores de riesgo de enfermedad de SNC las condiciones señaladas en sección Etapificación: “PL y estudio de LCR”, complementando el tratamiento con administración Intratecal de Metotrexato solo (15 mg) o asociado a arabinósido de citosina y corticoides, una dosis por ciclo, por 4 a 8 dosis. La dosis de metotrexato es 12 a 15 mg en uso asociado; arabinósido de citosina 50 a 100 mg, y betametasona 4 mg o bien hidrocortisona 20



mg. Un problema de la administración intratecal es la distribución irregular de los fármacos en el LCR y pobre penetración en el parénquima cerebroespinal. Una opción para casos de muy alto riesgo, es el uso de metotrexato sistémico en dosis altas que parece sea más efectivo como profilaxis, 3-3,5 g/m², con hidratación alcalina y rescate con leucovorina ajustado a niveles sanguíneos. Estas dosis sistémicas pueden intercalarse entre ciclos de R-CHOP administrándolas al día 15.

En series clínicas recientes aparece discutible el valor de la profilaxis intratecal, con un impacto pobre en resultados a largo plazo y capacidad de prevenir enfermedad de SNC. En un grupo canadiense, 50 % de las recaídas meníngeas fueron en pacientes con linfoma testicular, 75 % de ellos con profilaxis previa. Posiblemente éste sea un grupo que se beneficie de metotrexato en dosis altas pero falta experiencia prospectiva aún para asegurar su verdadero valor.

EVALUACIÓN Y CRITERIOS DE RESPUESTA

Se utilizan criterios de respuesta propuestas por el International Workshop, Cheson 1999 y 2007. (Tabla N° 1).

1.- Intratratamiento: en etapas localizadas se repite etapificación luego de tercer o cuarto ciclo, antes de RT si estaba contemplada en un primer momento. Si RC o RP, se completa tratamiento con RT o R-QT. Si se opta por RT, discutir con especialistas el uso de una dosis mayor frente a RP. Si respuesta en menos que parcial o demuestra progresión, quimioterapia de rescate.

El rol del PET/CT, siendo útil, está aún en evaluación, ya que existen falsos positivos de este método y aún no está completamente estandarizado en cuanto a cómo medir respuesta. Sí ayuda en evaluación de masa residual, y en la selección de lesión a biopsiar para confirmar respuesta. Por sí solo no debe guiar cambios en terapia. Es más útil para confirmar respuesta completa al final de tratamiento, si no se evidencia captación patológica asegura buen pronóstico.

En etapas avanzadas, re etapificar luego de 3 a 4 ciclos. Si RC o parcial, completar terapia planificada. Si RC, completar 6 ciclos es adecuado. Si respuesta en menos que parcial o demuestra progresión, quimioterapia de rescate.

2.- Fin de tratamiento: en casos localizados o avanzados, controlar a 6 a 8 semanas de finalizada la terapia. Si RC, observación con controles clínicos cada 3 a 6 meses por 5 años y después



anual. El control es clínico, solicitando imágenes sólo si hay sospecha de recaída ya que no se ha demostrado ningún beneficio adicional con seguimiento rutinario radiológico.

Si se demuestra actividad tumoral al final de tratamiento, manejar como enfermedad refractaria o recaída.

CONDUCTA EN RECAÍDAS Y REFRACTARIEDAD

- En pacientes jóvenes y en condiciones adecuadas para autotrasplante, usar esquema de quimioterapia de rescate, con o sin Rituximab: ESHAP; ICE; DHAP; GEMOX; GDP; MINE. Si se demuestra quimiosensibilidad (RP o RC), quimioterapia en dosis altas con rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos.

El pronóstico es ominoso si la enfermedad es refractaria; recaída antes del año y si el esquema inicial utilizó Rituximab. Aunque el beneficio de adicionar Rituximab durante terapia de rescate no está demostrado, no hay forma práctica de saber si en el caso individual hay refractariedad a este agente, sin sinergia frente a las drogas citotóxicas, por lo que algunos expertos recomiendan asociar. El estudio CORAL no mostró diferencias en eficacia entre R-DHAP y R-ICE como rescate, aunque el análisis de subgrupos sugiere que el DHAP es superior en linfomas de origen centrofolicular. Las recaídas posteriores a autotrasplante suelen ser muy agresivas y de mal pronóstico, siendo anecdóticos los casos que pueden rescatarse con quimioterapia y alguna modalidad de trasplante alogénico.

- Pacientes no candidatos a trasplante: esquemas de rescate combinados señalados más arriba. La segunda opción es quimioterapia paliativa en dosis bajas; radioterapia en casos selectos para control local de síntomas.



3.- LINFOMA PRIMARIO MEDIASTÍNICO DE CÉLULAS GRANDES B

CARACTERÍSTICAS Y DIAGNÓSTICO

Representa 2 a 3 % de los linfomas no Hodgkin. Se origina en células B tímicas. La edad media de aparición es 30 a 40 años, y 75 % de ellos se presentan localizados, etapas I y II. 75 % de ellos son masivos al diagnóstico (diámetro mayor a 10 cm). Son células grandes fenotípicamente CD 20, BCL-2 y CD 30 positivas.

TRATAMIENTO

Las tasas de curación con R-CHOP con o sin RT alcanzan el 80 %. No está aclarado el rol de la RT como consolidación. Si el PET llega a ser negativo, la RT no ofrece ventajas y podría omitirse, sin afectar los resultados a largo plazo.

Otro esquema recomendado es R-EPOCH dosis ajustadas, con excelentes resultados sin radioterapia posterior. En principio también son aplicables las consideraciones sobre PET discutidas más arriba.



Tabla N° 1: CRITERIOS DE RESPUESTA A TERAPIA

Respuesta	Definición	Masas nodales	Bazo, hígado	M ósea
RC	Desaparición de toda evidencia de enfermedad	a) Con PET positivo previo a terapia, masa de cualquier tamaño si PET se negativiza b) Si PET negativo al comienzo, regresión completa de todas las lesiones en TAC	No palpables, desaparición de lesiones nodulares	Ausencia de infiltrados patológicos por morfología; si dudoso, IHQ negativa
RP	Regresión de lesiones medibles, no hay nuevas lesiones	≥50 % de disminución de SPD* de hasta 6 lesiones dominantes. a) Si PET + al inicio, una o más lesiones persisten + b) Si PET (-) inicial, regresión por criterio de tamaño	≥ 50 % de reducción en SPD de nódulos (si nódulo único, en diámetro transversal mayor). No aumento de tamaño global de bazo o hígado	Irrelevante si médula ósea comprometida al diagnóstico; se debe especificar tipo celular
Enf estable	Sin criterios de RC, RP ni enfermedad progresiva	a) Persistencia de positividad en PET en sitios iniciales, sin nuevos sitios de compromiso en PET ni imágenes b) Si PET inicial negativo, sin cambios en tamaño de lesiones en imágenes		
Recaída o progresión	Cualquier lesión nueva o aumento ≥50 % de sitios comprometidos	Aparición de nuevas lesiones >1,5 cm; ≥50 % de aumento en SPD en más de una lesión o aumento de 50% en diámetro máximo de lesión previa > 1cm	>50% de aumento en SPD desde nadir en cualquier lesión previa	Compromiso nuevo o recurrente

*SPD: suma de productos de diámetros máximos de lesiones significativas y medibles, hasta 6, ojalá de sitios diferentes, que incluya mediastino y retroperitoneo si son regiones comprometidas.

Estos criterios son comunes tanto para LNH y tipo Hodgkin.



4.- LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Representa entre 2 a 10 % de los linfomas en occidente, predomina en personas mayores y en sexo masculino, siendo frecuentemente etapas avanzadas al diagnóstico, en muchos casos con fase leucémica. Es muy común también el compromiso extranodal digestivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico histopatológico requiere demostrar una población atípica B de morfología variable, CD 5 positiva, CD 20 positiva intensa, sIgM positiva, CD 23 negativa (con excepciones), ciclina D1 positiva. Esta expresión de ciclina D1 se asocia a la traslocación (11;14)(q13;q32), más consistentemente demostrable por FISH (80-100%) que por PCR (positividad en alrededor de 40 %). La expresión elevada de Ki 67, sobre 30 %, señala casos de peor pronóstico; la determinación confiable cuantitativa de Ki 67 requiere un alto grado de estandarización de la técnica. Existen casos bien documentados de este tipo de linfoma que no expresan ciclina D1, indistinguibles clínica y morfológicamente, incluso por expresión génica, de casos ciclina D1 positivos. La citometría en sangre con fenotipo clásico es diagnóstica en casos que se presentan con linfocitosis y esplenomegalia, sin adenopatías biopsiables.

ETAPIFICACIÓN

La etapificación se realiza en la forma estándar. Debe observarse que el PET es de menor utilidad comparado con linfoma de células grandes B (no se recomienda de rutina), pero puede indicar transformación blastoide en sitios de captación elevada (SUV > 14). El estudio de LCR no está indicado de rutina, sólo ante dicha variante histológica. La evaluación digestiva no es mandatoria al diagnóstico en pacientes sin síntomas gastrointestinales; puede ser necesario si se planea radioterapia exclusiva en formas aparentemente localizadas.

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Los índices pronósticos IPI y FLIPI no se correlacionan bien con pronóstico en este tipo de linfoma. Se ha desarrollado un índice propio, MIPI y MIPI simplificado.

MIPI: 0,03535 x edad (años)
 + 0,6978 (si ECOG > 1)
 + 1,367 x log (LDH/VSN)
 + 0,9393 x log RGB



Siendo LDH/VSN, la relación entre LDH medida y el valor superior normal; RGB, recuento de leucocitos por microlitro. Logaritmos en base 10. Riesgo bajo, score < 5,7; intermedio, entre 5,7 y 6,2, alto, sobre 6,2. SG respectivas, superior a 60; 51 y 29 meses.

Sitio de internet que realizan el cálculo: <http://www.qxmd.com/calculate-online/hematology/prognosis-mantle-cell-lymphoma-mipi>

MIPI simplificado:

Se asigna un puntaje de acuerdo a la siguiente tabla, con rango de 0 a 11 puntos. Bajo riesgo, 0 a 3; intermedio, 4 y 5 puntos, alto riesgo, más de 5 puntos. Tiene buena correlación con el MIPI en términos de sobrevida global.

Puntos	Edad	ECOG	LDH/VSN	GB
0	<50	0-1	<0,67	<6700
1	50-59	–	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2 - 4	1,0 - 1,49	10000-14999
3	>79	–	>1,5	≥15000

TRATAMIENTO

Si bien existen casos de curso indolente susceptibles de observación sin terapia inmediata, no tenemos marcadores disponibles que permitan identificarlos, como ausencia de expresión de SOX11 o baja expresión de HDAC11. La opción de observación se plantea sólo en aquellos raros casos asintomáticos de bajo riesgo.

Linfoma de células del manto in situ: se diagnostica en biopsias que muestran células aisladas ciclina D1 positivas, confinadas en mantos de folículos. Su historia natural no se conoce bien, puede tardar años en progresar a linfoma propiamente tal (se recomienda observación).

Formas localizadas no bulky.

- Radioterapia con o sin quimio/quimioinmunoterapia



Etapa II bulky y III y IV: Primera Línea.

Existen múltiples esquemas de quimioterapia inicial, actualmente asociando Rituximab, lejos aún de considerar alguno como estándar. Contemplan consolidación con TMO autólogo si alcanza RC o RP, excepto R-hiper CVAD completo, que tiene resultados similares a R- hiper CVAD acortado más TAMO, siendo su problema la elevada toxicidad especialmente sobre 65 años de edad, especialmente por las dosis altas de Ara-C. Este tipo de tratamientos debiera limitarse a menores de 60 años en nuestro medio, o hasta 65 en casos con muy buena condición física. En pacientes de mayor edad o con comorbilidades significativas debe escogerse alguna alternativa de menor intensidad.

Menores de 60 años, consolidar con TAMO:

- R-hiper CVAD (TAMO si esquema abreviado)
- R-CHOP alternando con R-DHAP
- Maxi CHOP alternado con Ara-C dosis altas
- R-CHOP alternando con R-ICE
- R-EPOCH
- R-CHOP

Mayores de 60 años, o menores con comorbilidad que impida consolidación con TAMO.

- R-CHOP
- R-CVP
- R-Bendamustina
- R-Cladribine
- R-Clorambucil

Para pacientes que no son candidatos a trasplante, la mantención con Rituximab 1 dosis cada 8 semanas hasta progresión, se ha mostrado promisorio y a futuro pensamos debiera compararse con consolidación con TAMO. La mantención con Interferon alfa no ha dado resultados que aconsejen su uso.



CONDUCTA EN RECAÍDAS O PROGRESIÓN

Segunda Línea en Progresión o Recaídas

- Bendamustina \pm R
- Bortezomib \pm R
- Cladribine \pm R
- FC o FCM \pm R
- Talidomida + R
- Lenalidomida \pm R

En pacientes quimiosensibles con donante compatible, considerar consolidar con trasplante alogénico convencional o no mieloablativo.



5.- LINFOMAS FOLICULARES

Es el segundo en frecuencia después del linfoma difuso de células grandes B. Es el prototipo de linfoma de curso indolente, lo cual implica incurabilidad con terapias convencionales, aunque se han reportado sobrevidas libres de progresión prolongadas en etapas localizadas tratadas con Radioterapia.

DIAGNÓSTICO

Se prefiere biopsia excisional sobre punción biopsia siempre que sea posible, para evaluar arquitectura del ganglio, especialmente zonas de compromiso difuso.

Inmunohistoquímica: normalmente positividad a CD 10, CD 20, BCL-2, BCL-6. Se debe poner cuidado en diferenciar de Hodgkin predominio linfocitario nodular, linfoma del manto con dicho patrón y LLC.

Puede ayudar en algunos casos demostrar traslocación (14;18) por citogenético, FISH o PCR si están disponibles.

CLASIFICACIÓN

Se debe definir grado histológico de acuerdo a clasificación WHO.

- Grado 1: < 5 centroblastos por campo en aumento mayor
- Grado 2: 6 a 15 centroblastos por campo
- Grado 3 A: > 15 centroblastos mezclados con células pequeñas
- Grado 3 B: > 15 centroblastos con áreas difusas de células grandes

Existen 2 variantes recientemente descritas, linfoma folicular in situ y LF con compromiso parcial.

- LF in situ: presencia de centrocitos intracentrogerminales, intensamente positivos a BCL-2 y CD 10, sin alteración de la arquitectura del ganglio.
- LF con compromiso parcial: centrocitos y centroblastos, con positividad a CD 10 y BCL-2 en intensidad variable, que se extienden fuera de centros germinales, con folículos de mayor tamaño y mantos de menor definición, con compromiso sectorial del ganglio.

20



Estas variantes son formas incipientes de LF y no requieren tratamiento, sólo seguimiento. Debe descartarse coexistencia de LF propiamente tal en otros territorios ganglionares, además de asociación con otras neoplasias linfoides.

ETAPIFICACIÓN

Etapificación clásica: clínica, laboratorio general, serología VIH, VHB y VHC

Imágenes: TAC

Biopsia MO

PET/CT no se recomienda de rutina, baja sensibilidad por captación de baja intensidad; puede ser útil en sospecha de progresión histológica para guiar biopsia, o confirmación de etapas localizadas (discutible en ambas)

Clasificación Ann Arbor de extensión de enfermedad

EVALUACIÓN DE RIESGO

Se han diseñado sistemas de evaluación de riesgo propios, como el FLIPI. El primero se desarrolló en la era pre Rituximab (FLIPI 1). Incluye 5 parámetros a evaluar:

- > 4 grupos ganglionares comprometidos
- LDH elevada
- Edad > 60
- Estadio III-IV
- Hb < 12 g

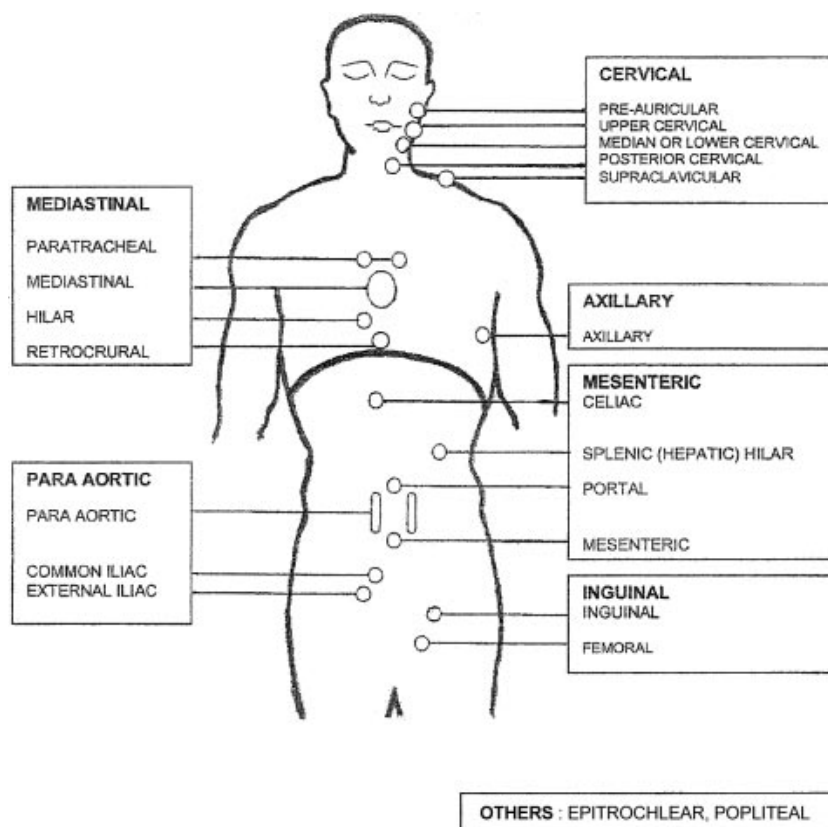
RIESGO	SCORE	SOBREVIDA GLOBAL A 5 AÑOS
Bajo	0-1	91%
Intermedio	2	78%
Alto	3-5	54%

El FLIPI 1 no mantuvo su poder discriminar grupos de riesgo en la era de terapias con Rituximab, las curvas de sobrevida libre de progresión suben y el riesgo intermedio se equipara al riesgo bajo, por lo que se genera el FLIPI 2 para compensar este efecto.

- Cualquier ganglio > 6 cm
- Elevación de Beta 2 microglobulina

- Edad > 60 años
- Compromiso de MO
- Hb < 12 g/dL

RIESGO	SCORE	SLP A 5 AÑOS
Bajo	0	80%
Intermedio	1-2	50%
Alto	3-5	20%



Definición de Grupos Ganglionares en FLIPI original

Criterios de carga tumoral baja (GELF). Debe cumplir las siguientes condiciones:

- Mayor masa < 7 cm
- No más de 3 grupos con ganglios > 3 cm
- Linfocitos tumorales circulantes < 5000/mm³



- Hb > 10 g; RAN > 1500/mm³ y plaquetas > 100.000/mm³
- Ausencia de derrames significativos en serosas
- Sin compromiso orgánico compresivo
- Bazo < 16 cm en TAC o no esplenomegalia sintomática
- Síntomas B ausentes
- LDH normal

TRATAMIENTO

Lo siguiente se aplica a linfomas foliculares grados 1, 2 y 3 A. El grado 3 B se trata con criterios de linfoma difuso de células grandes B.

Etapas I y II

- Radioterapia de campo comprometido
- Observación

La radioterapia se realiza en dosis de 24 a 30 Gy. A 10 años, SLP 40 a 50 %. En casos sin factores de riesgo, con compromiso tumoral en sitios en que la radioterapia pueda ser problemática por cercanía a órganos radiosensibles (riesgo de síndrome de sicca en ganglios cervicales altos; compromiso abdominal, riesgo de mielodepresión, etc), se puede plantear observación. Si existen factores de riesgo o criterios de alta carga tumoral, tratar como formas avanzadas.

Etapas III y IV

- Observación
- Rituximab monoterapia
- Rituximab más alquilante
- R-Quimioterapia, varios esquemas:
 - R-CVP
 - R-CHOP
 - R- Fludarabina: R-FCM; R-FND; R-FM
 - R- Bendamustina

Observación, en casos selectos da baja carga tumoral, asintomáticos, en quienes esta opción no provoque ansiedad que limite calidad de vida. Rituximab solo: pacientes de bajo riesgo, o



añosos o con comorbilidades significativas. Inducción semanal por 4 dosis, luego mantención estándar, o bien reinducción en caso de progresión si no se hace mantención.

No hay suficiente experiencia comparativa entre esquemas de quimioterapia combinados con Rituximab, pero R-CHOP posiblemente superior a R-CVP en casos con FLIPI alto. R-Bendamustina muestra mejor SLP y menor toxicidad que RCHOP. Esquemas en base a Fludarabina, producen daño a stem cells hematopoyéticas y limitan posibilidad de Trasplante autólogo a futuro.

Mantención

- Rituximab 1 dosis cada 2 meses por 2 años. Prolonga la SLP pero no la SG, en pacientes que alcanzan RC o RP. El estudio PRIMA muestra una SLP de 74,9% versus 57,6% sin mantención, con un seguimiento medio de 36 m. Se ha objetado por el NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) que estos datos no son lo suficiente maduros aún, no alcanzada la mediana de SLP del grupo tratado y con bajo número de eventos, lo que no permite estimar con certeza el impacto clínico real ni realizar estimación de costo/eficacia confiables.
- No se recomienda Interferón; radioinmunoterapia (ibritumomab, tositumomab), ni tampoco consolidación con autotrasplante.

CONDUCTA EN RECAÍDAS O PROGRESIÓN

Se recomienda nueva biopsia para confirmar recaída y descartar transformación. La indicación de tratar u observar, al igual que en primera línea, se basa en síntomas y carga tumoral.

Recaídas localizadas: Radioterapia.

Recaídas sintomáticas avanzadas: esquema de rescate dependen de respuesta inicial: < 12 m, usar esquemas que no tengan resistencia cruzada, en base a Fludarabina o Bendamustina si usó R-CVP o R-CHOP. Rituximab: reutilizar si respuesta duró al menos 6 meses.

Radioinmunoterapia: refractarios o intolerantes a Rituximab y Qt

Mantención con Rituximab cada 3 meses por 2 años



Considerar trasplante autólogo, sobre todo si respuesta inicial fue < 12 m. III-B. No hay datos claros sobre quiénes se benefician más, pero puede plantearse en pacientes $< 65-70$ años, con buena performance status, quimiosensibles, con no más de 3 líneas de quimioterapia.

En casos selectos, trasplante alogénico no mieloablativo: IV-C

EVALUACIÓN DE RESPUESTA Y SEGUIMIENTO.

Se hace en forma análoga a lo expuesto en linfoma difuso de células grandes B. En la evaluación intra y fin de tratamiento, con respuesta menor a parcial, tratar como se señala en Recaída o Progresión. Recordar que no es necesario alcanzar RC para iniciar mantención.

Si bien la negatividad del PET y de enfermedad residual mínima pueden señalar grupos de mejor pronóstico, estas evaluaciones no se recomiendan en la práctica rutinaria, y no apoyamos que alcanzar la negatividad en estos exámenes sea en sí un objetivo terapéutico.

El seguimiento es clínico apoyado con laboratorio básico, hemograma y bioquímica, cada 3 meses los primeros 2 años y cada 4 a 6 meses hasta los 5 años; posterior a 5 años, anual. Imágenes frente a sospecha de recaída. Tener en mente posibilidad de segundas neoplasias incluyendo leucemia secundaria, y de hipotiroidismo posterior a Radioterapia cervical.



6.- LINFOMA DE BURKITT

Es poco frecuente, alrededor del 2 % de los linfomas. Existen 3 variantes, forma esporádica; forma endémica y la asociada a inmunodeficiencias (VIH, trasplantes). La célula de origen es centrofolicular, con infiltración muy homogénea y abundantes macrófagos que suelen dar el patrón típico de “cielo estrellado”.

Fenotipo: son células positivas a CD 20, CD 22, CD 10, BCL-6, Ig de superficie monotípica. La expresión de Ki 67 es alta, mayor de 95%. Son TdT y BCL-2 negativas. Existe rearrreglo de c-myc, la más común traslocación (8;14) pero existen otras variantes, demostrables por FISH, como trastorno simple o único. C-myc también puede expresarse en linfoma de células grandes B pero en este caso suele ser acompañado de otras alteraciones cariotípicas, como trastorno complejo.

Existe otra variedad que debe distinguirse, que es el linfoma con características intermedias entre Burkitt y linfoma difuso de células grandes B. Aquí se incluyen los linfomas de doble o triple hit, con re arreglo de c-myc y además traslocación (14;18) y/o rearrreglo de 3q27 (BCL-6), siendo un subgrupo de linfoma de muy mal pronóstico, altamente quimio resistente incluso frente a quimioterapias agresivas. Otras variedades incluidas acá son Burkitt de histología atípica; morfología sugerente pero sin expresión de c-myc, y casos con expresión leve de BCL-2 no asociada a traslocación.

ETAPIFICACIÓN

Es la etapificación clásica. Es más frecuente el compromiso extranodal, médula ósea y líquido cefalorraquídeo. Debe incluirse examen de LCR con citología e idealmente citometría de flujo. En cuanto a imágenes se usa TAC convencional; no está establecida aún la utilidad práctica del PET/CT en Burkitt para su manejo, pese a que las lesiones suelen ser hipercaptantes. La evaluación funcional orgánica y estudios virales son similares a los otros linfomas.

TRATAMIENTO

Existen diversos esquemas probados. El orden no refleja preferencia:

- CODOX-M/IVAC ± R
- R hiper CVAD
- GMALL y adaptaciones, incluye Rituximab
- R-DA EPOCH
- CALGB 10002



CODOX-M/IVAC: la serie de Mead presenta 53 pacientes con Burkitt y un total de 110 pacientes tratados con este esquema. Distingue casos de riesgo bajo (etapas I-II; PS 0-1; LDH normal; sitios extranodales 0-1) y riesgo alto (todo caso que no cumpla los criterios señalados). Riesgo bajo reciben 3 ciclos de CODOX-M; riesgo alto, 2 ciclos secuenciales CODOX-M/IVAC. Se permite reducción de dosis sobre 65 años; más de 90 % de los pacientes son menores de 60 años. SLP a 2 años, 64 % (bajo riesgo 85%; alto riesgo 49%). Hubo 8,2 % de muertes asociadas a toxicidad en el grupo completo.

R-Hiper CVAD: Thomas publicó una serie de 31 pacientes con Burkitt o LLA-B. Mediana de edad 46 años, 29% sobre 60 años. Se permite reducción de dosis de Ara-C de 3 a 1 g/m² en pacientes frágiles. En up date a 4 años, 75 % de SG, sin diferencias por edad. 1 paciente fallece por toxicidad.

GMALL y adaptaciones: la base es B NHL 86 publicada por Hoelzer, modificada el 2002 por la adición de R y 2 fases de Ara-C en dosis altas en pacientes jóvenes. Existen adaptaciones del PETHEMA, NILG y en nuestro medio el Protocolo PANDA. Dependiendo de edad, PS e inclusión o no de pacientes VIH positivos, RC y sobrevida global entre 70 y 90 %. El esquema CALGB tiene la misma estructura de pre fase y ciclos alternantes, eliminando la radioterapia sobre SNC como profilaxis por la alta frecuencia de complicaciones neurológicas.

El esquema R-DA-EPOCH se ha mostrado promisorio especialmente en pacientes inmunocomprometidos, con toxicidad razonable. Los pacientes VIH positivos en general son capaces de mantener su terapia anti retroviral sin mayores problemas durante la quimioterapia, cualquiera sea el esquema elegido.

En general los resultados publicados son trabajos con casuísticas pequeñas y muy heterogéneos como para comparar eficacia.

R-CHOP no se recomienda por su elevada tasa de recaídas. Sólo en forma paliativa en pacientes de alto riesgo frente a quimioterapias más agresivas.

PACIENTES REFRACTARIOS Y RECAÍDAS

No hay datos para apoyar algún esquema particular en estos casos. Por la alta tasa de crecimiento de este linfoma, sumado a quimiorresistencia, es baja la probabilidad de respuesta frente a una segunda línea que pueda consolidarse con trasplante, por lo que debe evaluarse



caso a caso dependiendo de las condiciones generales, y del tiempo por el que se mantuvo la respuesta si es recaída.



7.- LINFOMAS DE ESTIRPE T

Representan en globo 10% de los linfomas. Dada su baja frecuencia, hay escasez de información de calidad sobre ellos. Su pronóstico, con escasas excepciones, es marcadamente inferior a los linfomas de estirpe B.

CLASIFICACION

INDOLENTES (usualmente) DE PRESENTACION EXTRANODAL

- Micosis Fungoide y variantes
- Enfermedad Linfoproliferativa Cutánea CD30+
 - o PAPULOMATOSIS LINFOMATOIDE
 - o LINFOMA ANAPLASTICO CELS GRANDES CUTANEO
- Linfomas Células T Tipo Paniculitis Subcutánea
- Linfoma Células T tamaño pequeño/mediano CD4 + Primario cutáneo

AGRESIVO (usualmente) DE PRESENTACIÓN NODAL

- Linfoma T Angioinmunoblástico
- Linfoma Anaplástico de Células Grandes
 - o ALK+
 - o ALK-
- Linfoma T NOS
- Linfoma/Leucemia T del Adulto

AGRESIVO (usualmente) DE PRESENTACIÓN EXTRANODAL

- Linfoma T NK/T Extranodal Tipo Nasal
- Linfoma T Intestinal Tipo Enteropatía
- Linfoma T Hepatoesplénico
- Enfermedades Linfoproliferativas VEB + de la niñez
- Linfoma T GAMA-DELTA Primario Cutáneo
- Linfoma T Epidermotrópico Agresivo CD8 + Primario Cutáneo



PRESENTACIÓN LEUCEMICA TÍPICA

- Leucemia Prolinfocítica T
- Leucemia Linfocítica de Linfocitos T Grandes Granulares
- Enfermedades Linfoproliferativas Crónicas de Linfocitos NK
- Leucemia NK Agresiva

DIAGNÓSTICO

Esencial

- Biopsia excisional. Punción con aguja fina o biopsia core sólo cuando la anterior no es posible, pero requiere técnicas complementarias (IHQ, Citometría de Flujo, reordenamiento TCR)
- Panel IHQ: CD45, CD20, CD3, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CD21, CD10, BCL-6, Ki67, EBERISH, ALK.
- Citometría de Flujo: CD45, CD20, CD3, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$, CD10, CD30, CD25, CD16, CD56
- Útil en ciertas circunstancias:
 - Molecular: reordenamiento TCR, t(2;5)
 - ISQ adicional: CXCL-13
 - Serología HTLV-I (PCR si serología no concluyente)

ESTUDIO

- Exámen Físico: piel, nasofarinx.
- PS
- Síntomas B
- Biopsia MO
- LDH
- TC tórax, abdomen y pelvis y/o PET-CT
- Cálculo IPI
- Ecocardiograma
- Test embarazo
- Según caso, biopsia piel, TC o RNM cerebro, VIH, HTLV-I



PRONÓSTICO

- IPI (ver LDCGB)
- PIT, Índice pronóstico para Linfomas células T periféricas no especificado
 - o Edad mayor 60 años
 - o LDH mayor que el límite superior normal
 - o PS 2-4
 - o Compromiso MO
- Riesgo Pronóstico:
 - o Grupo 1 0
 - o Grupo 2 1
 - o Grupo 3 2
 - o Grupo 4 3 o 4

TRATAMIENTO

Linfoma Anaplástico de Células Grandes ALK+

- o ESTADIO I,II: CHOP 21 (CHOEP 21)x3-4 Ciclos +RT o 6 Ciclos ± RT
- o ESTADIO III,IV: CHOP 21 (CHOEP 21)x6 Ciclos ± RT

Linfoma de células T periféricas NOS, Linfadenopatía Angioinmunoblástica, Linfoma Anaplástico ALK-*

- o ESTADIO I, II
 - IPIaa bajo/bajo intermedio CHOP21 (CHOEP21, Schmitz 2010) x 4-6 ciclos + RT Locorregional (30-40 Gy a región comprometida)
 - IPI aa intermedio alto/alto CHOP21 (CHOEP21) x 6-8 ciclos ± RT
- o ESTADIO III, IV: CHOP21 (CHOEP21) x 6-8 ciclos ± RT

*Si no hay respuesta o progresión cambiar a ESHAP, MINE, GDP (Cancer 2004;101:1835-1842), GemOx (Eur J Haematol 2008;80:127-132) y considerar trasplante autólogo (minialo) si se demuestra quimiosensibilidad.



LINFOMA/LEUCEMIA T DEL ADULTO

CLASIFICACIÓN

- PORTADOR SANO
- LLTA Indolente: (integración clonal del provirus en sangre), no linfocitosis (< 4000/dL), linfocitos anormales >5%, LDH \leq 1.5N, compromiso piel y pulmón +.
- LLTA Crónica: (integración clonal del provirus en sangre), linfocitosis, linfocitos anormales >5%, LDH \leq 2N, compromiso piel y pulmón +, compromiso bazo o MO +, no compromiso óseo, Gastrointestinal o SNC.
- LLTA agudo: (integración clonal del provirus en sangre), linfocitosis, linfocitos anormales >5%, hipercalcemia, LDH >2N, compromiso piel, pulmón, MO, bazo, hueso, gastrointestinal o SNC
- Linfoma: (integración clonal del provirus en el ganglio linfático), no linfocitosis, linfocitos anormales <1%, hipercalcemia, LDH >2N, compromiso piel, pulmón, MO, bazo, hueso, GI o SNC

PRONÓSTICO

- Crónico favorable: LDH aumentada, BUN aumentado, hipoalbuminemia
- LLTA aguda y linfoma: estadio, PS, edad, albuminemia, receptor soluble de IL2.

TRATAMIENTO

- INDOLENTE/CRÓNICO PRONÓSTICO FAVORABLE
 - Asintomáticos: Considerar esperar y observar.
 - Sintomáticos: AZT/IFN
- CRÓNICO DESFAVORABLE/AGUDO
 - Con/Factores de buen pronóstico: CHOP Otra opción: VCAP-AMP-VECP, Tsukasaki K, 2007*
 - Con/Factores de mal pronóstico: QT seguida de Alo o Minialo trasplante.
- LINFOMA:
 - Con / Factores de buen pronóstico : CHOP (VCAP-AMP-VECP)
 - Con/ Factores de mal pronóstico: QT seguida de Alo o Minialo trasplante.

*MCNU puede ser reemplazado por BCNU (1mg/kg equivalente a 0.8-1mg/kg de MCNU)



Vindesina puede ser reemplazada por Vincristina 1 mg/m²

Se ha sugerido que la quimioterapia combinada de modo concurrente o secuencial con IFN/AZT como terapia inicial puede mejorar la sobrevida de LTA aguda y linfomatosa.

LINFOMA NK/T EXTRANODAL, TIPO NASAL

Es un linfoma extranodal asociado al virus de Epstein-Barr, más común en Asia y América Latina. En Chile constituye el 2.6% de todos los linfomas no Hodgkin. Se presenta generalmente en etapas localizadas IE (nasal) o IIE (nasal y ganglio cervical). Estudios clínicos prospectivos han cambiado rápidamente el tratamiento en los últimos años. Se demostró que el esquema CHOP no es efectivo en linfomas T/NK tipo nasal, que la radioterapia sola no es suficiente y que el tratamiento recomendado es **quimioradioterapia concomitante**. El trasplante de progenitores hematopoyéticos tampoco está recomendado.

- PANEL IHS DEBE INCLUIR CD3ε cy, EBER-ISH.
- INDICE PRONOSTICO DEL LINFOMA T/NK
- Número de Factores de Riesgo:
 - o LDH > N
 - o Síntomas B
 - o Ganglios linfáticos, N1 a N3, NO, M1
 - o Estadío Ann Arbor IV

Riesgo Bajo	0 punto
Riesgo Intermedio bajo	1 punto
Riesgo Intermedio alto	2 puntos
Riesgo Alto	3 y 4 puntos

- CARGA VIRAL VEB (importante en el diagnóstico y posiblemente en la monitorización. Una viremia persistente es considerada evidencia indirecta de persistencia de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Etapas IE y IIE con compromiso cervical: Radio/quimio concomitante: DeVIC dos tercios de dosis más radioterapia. Incluye fármacos sin multiresistencia a drogas (Carboplatino, etopósido, ifosfamida, dexametasona) y Radioterapia 50 Gy.



La sobrevida global a 5 años es 70%, con seguimiento medio de 67 meses (Yamaguchi M, 2009). Otra opción es quimio/Radio con cisplatino seguida de 3 ciclos de VIPD (Kim, Seok Jin, 2009).

Etapas IV o linfoma refractario. Un esquema recomendado es el **SMILE** (dexametasona, metotrexato, ifosfamida, L-asparaginasa y etopósido). Se ha reportado RC de 45% para etapas IV y SG a 1 año de 45%, con seguimiento medio de 24 meses (Yamaguchi M 2011); otra opción es AspaMetDex (Jaccard 2011).

Considerar TPH en caso de respuesta parcial, preferentemente alogénico.



BIBLIOGRAFÍA

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non Hodgkin´s Lymphomas, Version I 2013.

M. Ghielmini, U. Vitolo, E. Kimby, S. Montoto, J. Walewski, M. Pfreundschuh, M. Federico, P. Hoskin, C. McNamara, F. Caligaris-Cappio, S. Stilgenbauer, R. Marcus, M. Trneny, P. Dreger, E. Montserrat, M. Dreyling, On behalf of the Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma.

ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Annals of Oncology* 24: 561–576, 2013

Brian Cox, Chih-Wei Liu, Mary J. Sneyd, Claire M. Cameron: Epidemic of Non-Hodgkin Lymphoma in New Zealand Remains Unexplained. *Journal of Cancer Epidemiology*, Volume 2014, Article ID 315378, 6 pages

Laurie H. Sehn: Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology* 2012, 402-409

RA Wilcox, K Ristow, TM Habermann et al: The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia* (2011) 25, 1502–1509

Christine P. Hans, Dennis D. Weisenburger, Timothy C. Greiner et al: Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004 103:275-282

Catherine Thieblemont, Josette Briere, Nicolas Mounier: The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *J Clin Oncol* 2011, 29:4079-4087.

Heike Horn, Marita Ziepert, Claudia Becher et al: MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013, 121: 2253-2263



Shimin Hu, Zijun Y. Xu-Monette, Alexander Tzankov et al: MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood, 2013 121:4021-4031

Sietse M. Aukema, Reiner Siebert, Ed Schuurin et al: Double-hit B-cell lymphomas. Blood, 2011 117:2319-2331

Jennifer L. Cultrera,, Samir M. Dalia : Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Current Strategies and Future Directions. Cancer Control 2012, 19: 204-213

Bruce D. Cheson, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. Blood 1999, 17: 1244-1253

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007, 25:579-586

Lucas Vieira dos Santos, João Paulo da Silveira Nogueira Lima, Carmen Sílvia Passos Lima et al: Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized Non-Hodgkin Lymphoma? A systematic review with meta-analysis. BMC Cancer 2012, 12:288.

Wyndham H. Wilson, Michael L. Grossbard, Stefania Pittaluga Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood 2002 99: 2685-2693

Jonathan W. Friedberg: Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Hematology 2011, 498-505

WS Velasquez, F Cabanillas, P Salvador et al: Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood 1988 71: 117-122

T Philip, F Chauvin, J Armitage, D Bron, A Hagenbeek et al: Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved- field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. Blood 1991 77: 1587-1592

Stephen M. Ansell, MD, PhD, and James O. Armitage, MD: Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. Mayo Clin Proc. 2012;87:571-580



Craig H. Moskowitz. Interim PET-CT in the management of diffuse large B-cell Lymphoma. *Hematology* 2012: 397-401

Avilés A, Jesús Nambo M, Neri N Central nervous system prophylaxis in patients with aggressive diffuse large B cell lymphoma: an analysis of 3,258 patients in a single center. *Med Oncol.* 2013 Jun;30:520. doi: 10.1007/s12032-013-0520-0.

Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol.* 2012 Oct;159:39-49.

Kridel R, Dietrich PY: Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2011; 12(13):1258-66.

Bijal D. Shah, Peter Martin, Eduardo M. Sotomayor: Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. *Cancer Control* 2012, 19: 227-235

Pedro Jares, Dolors Colomer, and Elias Campo: Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3416–3423

Eva Hoster, Martin Dreyling, Wolfram Klapper et al: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008 111: 558-565

Michael E. Williams Transplantation for mantle cell lymphoma: is it the right thing to do? *Hematology* 2013, 568-574

Carlo Visco, Silvia Finotto, Renato Zambello et al: Combination of Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine for Patients With Mantle-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Ineligible for Intensive Regimens or Autologous Transplantation. *J Clin Oncol* 2013, 31:1442-1449.

Christian H. Geisler, Arne Kolstad, Anna Laurell, et al: Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *British Journal of Haematology*, 2012, 158, 355–362



Wolfgang Lamm, Hannes Kaufmann, Markus Raderer et al: Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96(7):1008-1014

Hannes Kaufmann, Markus Raderer, Stefan Wohrer et al: Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:2269-2271

Sonali M. Smith: Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk. *Hematology* 2013, 561-567

Philippe Solal-Céligny, Pascal Roy, Philippe Colombat et al: Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004 104: 1258-1265

Christian Buske, Eva Hoster, Martin Dreyling et al: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006 108: 1504-1508

Armin G. Jegalian, Franziska C. Eberle, Svetlana D. Pack et al: Follicular lymphoma in situ: clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. *Blood* 2011 118: 2976-2984

Brad Kahl: Is there a role for “watch and wait” in follicular lymphoma in the rituximab era? *Hematology* 2012, 433-438

M. Dreyling, M. Ghilmini, R. Marcus, G. Salles & U. Vitolo: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011

Salles G, Seymour JF, Offner F 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; 377(9759):42-51

Janette Greenhalgh, Adrian Bagust, Angela Boland et al: Rituximab for the First-Line Maintenance Treatment of Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* (2013) 31:403–413



Murtadha Al Khabori, John R. de Almeida, Gordon H. Guyatt et al: Autologous Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma: a Systematic Review and Meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2012;104:18–28

Ginna G. Laport: Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. Hematology 2012, 417-425

AdamM. Petrich, Joseph A. Sparano, Samir Parekh: Paradigms and Controversies in the Treatment of HIV-Related Burkitt Lymphoma. Advances in Hematology Volume 2012, Article ID 403648, 8 pages doi:10.1155/2012/403648

Graham M. Mead, Sharon L. Barrans, Wendi Qian et al: A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). Blood 2008 112: 2248-2260

D Hoelzer, WD Ludwig, E Thiel et al: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 1996 87: 495-508

Ribera JM, García O, Grande C et al: Dose-intensive chemotherapy including rituximab in Burkitt's leukemia or lymphoma regardless of human immunodeficiency virus infection status: final results of a phase 2 study (Burkimab). Cancer 2013 May 1;119(9):1660-8

Wästerlid T, Brown PN, Hagberg O et al: Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1879-86.

Dieter Hoelzer, MD, Wolfgang Hiddemann, MD, Anita Baumann et al: High Survival Rate in Adult Burkitt's Lymphoma/Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Mediastinal Involvement. Abstract. Blood 2007 110:518

Deborah A. Thomas, Stefan Faderl, Susan O'Brien et al: Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer 2006, 106:1569-1580.

Kristie A. Blum, Gerard Lozanski and John C. Byrd: Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood 2004 104: 3009-3020



Tamara Intermesoli, Alessandro Rambaldi, Giuseppe Rossi et al: High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: NILG study of the German short intensive rituximab chemotherapy program. *Haematologica*. 2012; 97:xxx doi:10.3324/haematol.2013.086827

Kerry J. Savage: Therapies for Peripheral T-Cell Lymphomas. *Hematology* 2011, 515-524

Schmitz N, Trump L, Ziepert M et al: Treatment and Prognosis of Mature T-Cell and NK Lymphomas. *Blood* 2010, 116:3418-3425.

Kunihiro Tsukasaki, Kensei Tobinai: Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 26 (2013) 3–14

Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia/lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007;25:5458–564.

Motoko Yamaguchi, Kensei Tobinai, Masahiko Oguchi et al: Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009 27:5594-5600

Seok Jin Kim, Kihyun Kim, Byung Soo Kim et al: Phase II Trial of Concurrent Radiation and Weekly Cisplatin Followed by VIPD Chemotherapy in Newly Diagnosed, Stage IE to IIE, Nasal, Extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study. *J Clin Oncol* 2009, 27:6027-6032

Arnaud Jaccard, Nathalie Gachard, Benoit Marin et al: Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011 117: 1834-1839

Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS et al: Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed or Refractory Extranodal NK-T cell Lymphoma, Nasal Type: The NK Cell Tumor Study Group Study. *JCO* 2011;29:4410-4416