



Linfomas

Coordinadores:

Roberto Cacchione
rcacchione@gmail.com

Andrea Rodríguez
rodriguezdilucete@yahoo.com.ar

Autores:

Agriello, Evangelina	Márquez, Marisa
Alfonso Graciela	Martínez, Enriqueta
Ardaiz, María	Montes de Oca, Viviana
Castro Ríos, Miguel	Narbaiz, Marina
De Dios Soler Marcela	Negri Aranguren, Florencia
Dragosky, Marta	Otero, Victoria
Flagel, Santiago	Palmer, Luis
Garate, Gonzalo	Pavlovsky, Astrid
González, Miguel	Pavlovsky, Miguel
Guanchiale, Luciana	Picón, Armando
Iommi, Paula	Riveros, Dardo
Kalmus, Mariana	Ruades, Amanda
Korin, Laura	Stemmelin, Germán
Lang, Cecilia	Tartas, Norma
Luchetta, Patricia	Verón, David
Mahuad, Carolina	Vijnovich, Anahí
	Zerga, Marta

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Andrea Rodríguez declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de consultorías / asesorías. La Dra Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Takeda por concepto de advisory board. El Dr Gonzalo Garate declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias y por asesorías / consultorías, por parte de Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por parte de Varifarma por concepto de fondos para un miembro de su equipo de trabajo. El Dr Miguel González declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de conferencias en las que ha participado, y por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. La Dra Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Raffo y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado, y por parte de Takeda y Roche por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Marisa Márquez declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías / asesorías en las que ha participado, y por parte de Takeda y Server por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. La Dra Marina Narbaiz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Florencia Negri Aranguren declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Victoria Otero declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías, y por parte de Takeda por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. La Dra Astrid Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Merk, BMS y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas consultorías / asesorías en las que ha participado. El Dr Miguel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Janssen, Abbvie y Roche por concepto de conferencias en las que ha participado y honorarios por parte de Raffo, Roche, Janssen y Sanofi por concepto de becas para asistencia a congresos / actividades científicas en las que ha participado. El Dr Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Raffo, Janssen y Teva por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado, y por parte de Roche por concepto de fondos para un miembro de su equipo de trabajo. El Dr Germán Stemmelin declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Takeda, BMS, Astra Zéneca y Teva por concepto de conferencias en las que ha participado y por parte de Roche, Janssen, Takeda, Teva, Abbvie, BMS, Novartis por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Anahí Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado. La Dra Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Takeda, Abbvie, Bristol y Teva por concepto de conferencias y consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Linfoma difuso de células grandes B.....	483
Linfoma folicular	503
Linfoma folicular transformado	507
Linfoma del Manto	509
Linfoma primario mediastinal.....	517
Linfoma Burkitt	523
Linfoma Gástrico	529
Linfoma Marginal esplénico	535
Linfoma primario de Sistema Nervioso Central.....	539
Linfoma de órbita y anexos oculares	545
Linfoma y HIV.....	551
Linfomas en inmunocomprometidos	563
Linfoma no Hodgkin T periféricos	569
Linfomas Cutáneos T.....	583
Linfomas Cutáneos B.....	593
Linfoma de Hodgkin clásico.....	599
Anexo: esquemas de tratamiento	612

Linfoma difuso de células grandes B



Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente, constituyendo un 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin.

Su incidencia aumenta con la edad desde 0,3/100.000/año (entre los 35–39 años) a 26,6/100.000/año (entre los 80–84 años).

Más del 50% de los pacientes con LDCGB son mayores de 60 años. También es el linfoma más frecuente asociado a la infección por VIH.

La historia, familiar de linfoma, las enfermedades autoinmunes, la seropositividad para hepatitis C y la alta masa corporal en adultos jóvenes son también considerados factores de riesgo para padecer LDCGB.

Se trata de una entidad heterogénea, actualmente considerado un síndrome clínico-patológico (Tabla 1).

La presentación clínica puede ser nodal o extranodal y se caracteriza por un alto índice de crecimiento, con síntomas que dependen de la localización tumoral.

Su rápida progresión explica que pueda ser diagnosticado en estadios precoces (I y II) a diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indolente. Por esta misma razón, y por la mayor cohesividad de las células que lo componen, el compromiso de médula ósea (MO) al diagnóstico es menos frecuente, observándose en el 30% de los casos. Sin embargo, el 60% de los pacientes tienen estadios III o IV al diagnóstico.

Un 40 % de los LDCGB se originan en tejido linfóide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes de compromiso extranodal el tubo digestivo y el cavum.

Los síntomas B se presentan en el 30% de los casos.

En el laboratorio, la cifra de LDH representa una medida de la carga tumoral, encontrándose incrementada en el 50 % de los pacientes al diagnóstico.

Ciertos subtipos histológicos dentro del grupo constituyen verdaderos síndromes clínicos particulares tales como el linfoma difuso de células grandes primario mediastinal, el linfoma primario de SNC o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, con consideraciones pronósticas y terapéuticas particulares.

Factores pronósticos

1) Clínicos:

- El índice pronóstico internacional IPI continúa siendo la herramienta clínica más importante, de fácil aplicabilidad y extensamente validada, antes y luego de la utilización del rituximab (Tabla 2 y 3)
- Zhou y colaboradores reportaron una mejora en el IPI, estratificando a los pacientes en 4 grupos diferentes (bajo, bajo intermedio, alto intermedio y alto) en base a la edad, LDH, los sitios comprometidos, el estadio Ann Arbor y el ECOG.
- Otro modelo de riesgo es el propuesto por el grupo alemán de estudio de los linfomas no Hodgkin de alto grado (DSHNHL) para la posibilidad de recaída en SNC.

2) Biológicos:

- Los genes más comúnmente rearrreglados en el LDCGB son el BCL-6 (30% de los casos), el BCL-2 (20% de los casos) y el c-MYC (5-10% de los casos). El rearrreglo c-MYC se asocia a peor pronóstico, con respuesta disminuida a la quimioterapia incluyendo rituximab y autotrasplante. Los linfomas denominados “doble/triple hit” son variantes con alta tasa de proliferación, cuyo diagnóstico se realiza al detectar los rearrreglos de los genes c-MYC, BCL-2 y/o BCL6 por técnica de FISH.
- Utilizando técnicas de microarray se los puede dividir de acuerdo a la célula de origen en centro germinal y de célula B activada. La variante de célula B activada muestra diferencias pronósticas significativas, con resultados inferiores en supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

Diagnóstico

La única herramienta válida para el diagnóstico de LDCGB es el examen histopatológico. En lo posible se debe preferir realizar una biopsia por escisión antes que una biopsia por punción, a fin de evitar realizar el diagnóstico mediante material obtenido por punción.

Estadificación

- 1) Historia clínica completa con examen físico, detallando la localización y las dimensiones de los grupos ganglionares comprometidos. Interrogatorio de síntomas B. Se consideran voluminosos aquellos ganglios que superan los 10 cm, aunque existe controversia en este punto, ya que algunos grupos lo consideran a partir de los 5 ó 7 cm.
- 2) Hemograma y química general incluyendo ácido úrico, hepatograma, función renal, LDH y proteino-grama. En mujeres fértiles test embarazo. Opcional: beta 2 microglobulina.
- 3) Serologías virales: VIH, Hepatitis C y Hepatitis B.
- 4) Estudios de imágenes: radiografía de tórax, tomografía computada (TC) cuello, tórax, abdomen y pel- vis o PET/Tc si éste estuviese disponible, especialmente indicado en los estadios localizados ya que permite una estadificación más precisa.
- 5) Asesoramiento en lo concerniente a preservación de la fertilidad y métodos de anticoncepción durante el tratamiento.
- 6) Punción y biopsia de médula ósea con técnicas de inmunohistoquímica.
- 7) En pacientes con factores de riesgo para compromiso de SNC (4-6 de los mencionados en Tabla 4, compromiso testicular, doble expresores y doble/triple hit) se debe realizar: punción lumbar con ci- tología convencional (CC) y citometría de flujo (CFM) a 8 colores, en muestras conservadas con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark)).

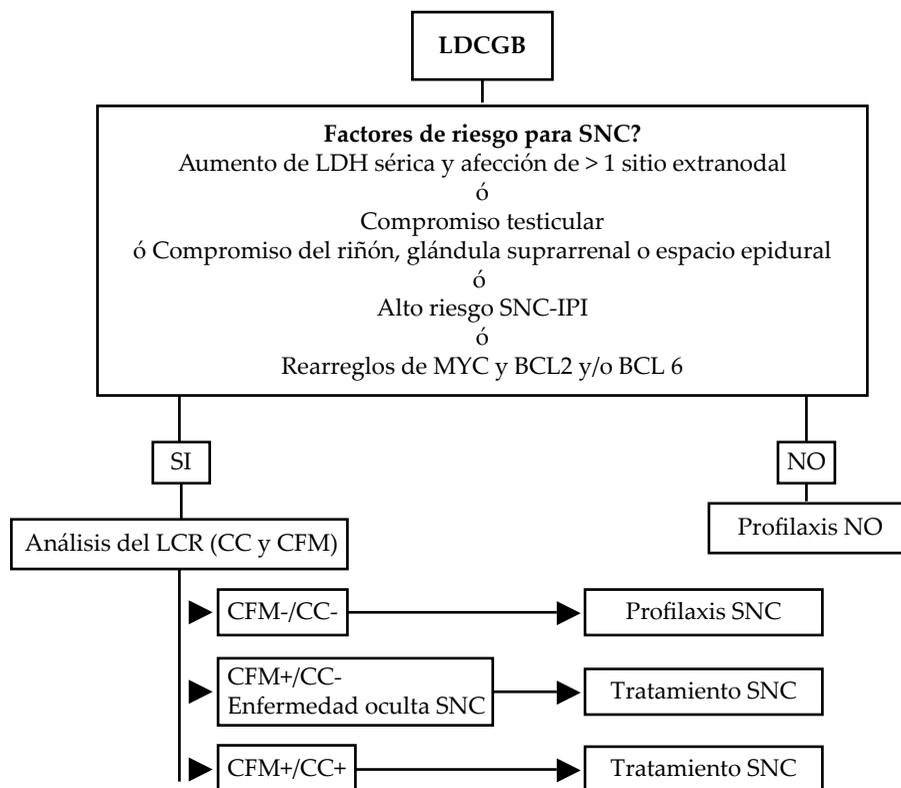
La resonancia magnética de cerebro o TC de cerebro con contraste endovenoso se recomiendan en presencia de síntomas neurológicos.

Tener en cuenta que existe un 12% de los pacientes en los que sólo la CFM será capaz de detectar la presencia de infiltración en SNC (Enfermedad oculta) (Figura 1)

En los pacientes en los que se compruebe compromiso de SNC deberá solicitarse evaluación oftal- mológica con lámpara de hendidura, ecografía de testículo, y evaluación cognitiva.

- 8) En la recaída se recomienda nueva biopsia del sitio clínico afectado.

Figura 1. Algoritmo para la evaluación del compromiso de SNC en LDCGB.



Histopatología

El Linfoma Difuso de células grandes B (LDCGB) se subdivide en variantes morfológicas, subtipos moleculares y entidades distintivas (**Tabla 1**). Sin embargo, muchos casos son biológicamente heterogéneos sin criterios claros para su subdivisión, por lo que se denominan LDCGB, NOS no perteneciendo a ninguna categoría diagnóstica específica. Estos **además de presentar variantes morfológicas** se subdividen en subtipos **moleculares**: de células B centro germinales y de células B activadas (no centro germinal)

Características Inmunofenotípicas

Inmunohistoquímica

Todos expresan marcadores B: CD20, CD79a y PAX-5.

El algoritmo de Hans utiliza tres marcadores para diferenciar entre células de origen centro germinal y No centro germinal: el CD10, BCL-6 y IRF4/MUM-1. Son considerados positivos si expresan en $\geq 30\%$ de las células tumorales. El CD10 es positivo en 30 a 50%, de los casos, BCL-6 en 60 a 90% y MUM-1 en 35 a 65%. La proteína bcl-2 es positiva en 50% de los casos.

En la mayoría de los estudios la proteína BCL2 se considera positiva cuando se expresa en \geq del 50% de las células tumorales y el MYC es considerado positivo si \geq de 40% de las células tumorales muestran marcación. Los linfomas que coexpresan las proteínas bcl-2 y c-myc reciben la denominación de linfomas “doble expresores”, siendo más frecuente que sean del subtipo de célula B activada.

La diferenciación por inmunohistoquímica entre subgrupo centrogerminal (CG): CD10+, bcl-6+ vs no-CG: MUM-1+, no se correlacionaría con el pronóstico clínico, a diferencia de la división de los mismos basada en la expresión génica la cual muestra valor pronóstico.

El índice de proliferación expresado por MIB-1 (Ki67) puede ser alto. Generalmente es mayor del 40%, cuando supera el 90 % se trata de variantes altamente proliferativas.

Un 5 a 10 % de los casos expresa CD5, los cuales se distinguen del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de ciclina 1 (CCD-1).

El CD30 puede expresarse en un 10-20% de los casos, especialmente en la variante anaplásica.

Si se sospecha LDCG B pero el CD20 es negativo, se debe considerar la posibilidad de terapia previa con rituximab, linfoma de células grandes B ALK+, linfoma plasmablastico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos se recomienda utilizar marcadores adicionales de linaje B como PAX-5 y CD79a.

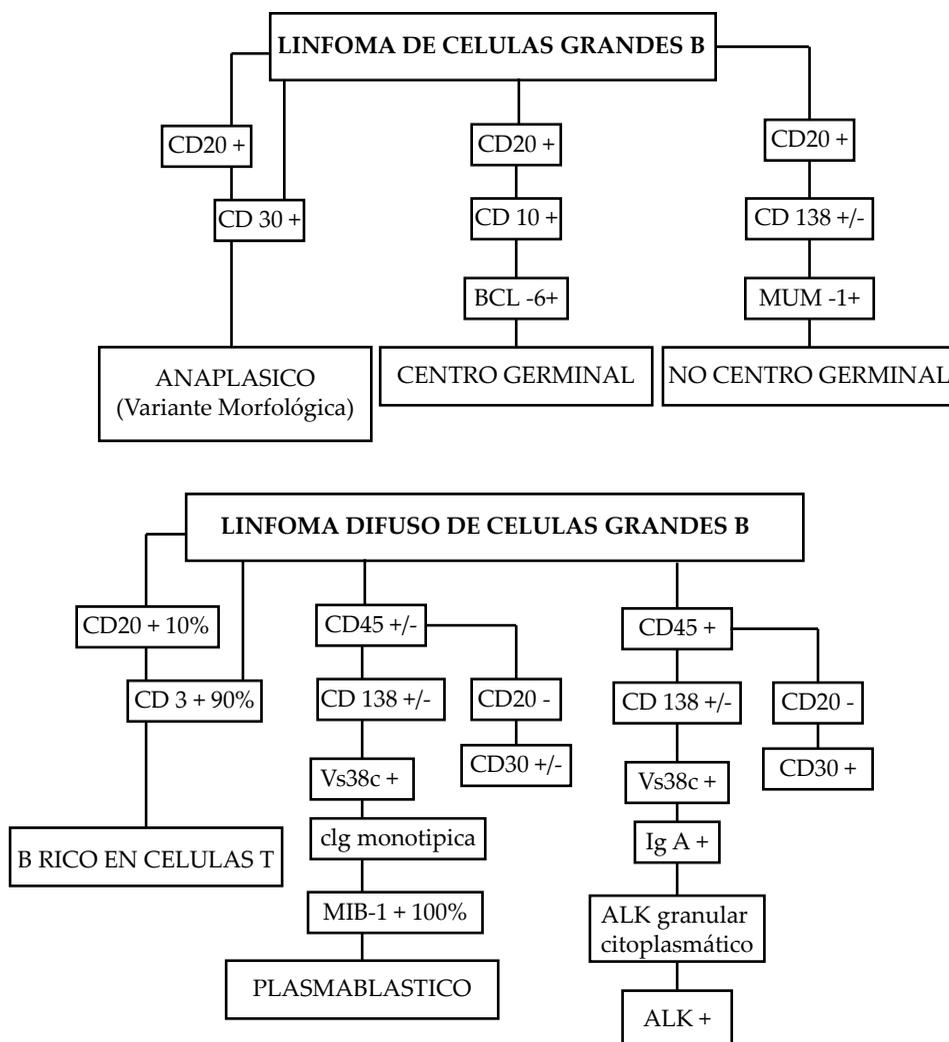
CD200 Citometría de flujo multiparamétrica (CFM)

	CD 45	CD 19	CD 10	CD 20	CD 5	CD 79b	CD 200	CD 43	CD 38	CD 81	CD 95	CD 39
LDGC CG	++	+	+	++	-	-/++	-	-	+/>++	+/>++	+	-/+
LDGC No CG	++	+	-	++	-	-/++	+	-/+	+/>++	+/>++	+/>++	+/>++

Los linfomas B con fuerte expresión proteica de CD38+++ y CD81+++ orientan a la búsqueda de alteraciones en el MYC. Se recomienda considerar estos marcadores en los paneles de rutina por CFM.

La clasificación de 2008 reconocía dos grupos de LDCGB basados en la expresión del perfil génico: centrogerminales y de células B activadas, así como un grupo que no podía ser incluido entre estas dos categorías (inclasificables). Como se mencionó previamente, la inmunohistoquímica (IHQ) permite reconocer los subgrupos centrogerminal y no centrogerminal mediante la aplicación de diversos algoritmos, siendo el de Hans el más usado en nuestro medio (CD10, BCL6 e IRF4/MUM-1).

La investigación de nuevas estrategias terapéuticas renovó el interés en la categorización de estos dos subtipos mediante inmunohistoquímica. En la actualización de 2017 se considera mandatoria la identificación de estos subtipos por IHQ, hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica.



La actualización de la clasificación de 2017 sustituye la categoría “linfoma de células B inclasificable (LCBI) con características intermedias entre LCGB y linfoma de Burkitt”, por linfoma de células B de alto grado, dejando la denominación LCBI sólo para el aspecto morfológico de algunos linfomas de alto grado.

Características genéticas

	CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS	FRECUENCIA	
		ABC	CG
Rearreglos	Rearreglos de BCL2	<5%	40%
	Rearreglos de BCL6	25-30%	15%
	Rearreglos de MYC (<i>single hit</i>)	5-8%	5-8%
Alt. nro. de copias	3q27 ganancia/amplificación (BCL6)	45%	15-20%
	6q21 delección (PRDM1)	45%	25%
	9p21 (CDKN2A)	40%	20%
	18q21 ganancias/amplificación (BCL2)	55%	15%
Mutaciones	TP53	25%	20%

(Figura 2)- Características genéticas de los LDCGB y frecuencia de acuerdo a la célula de origen (WHO 2017-Revised Edition)

Linfoma de células B de alto grado (LBAG)

Constituyen un grupo de linfomas agresivos que por razones biológicas y clínicas no deben ser clasificados

como LDCGB NOS ni como linfomas de Burkitt.

Clínicamente los LBAG se presentan en pacientes de edad más avanzada que los LDGCB (mediana de edad 60-70), con predominio por el sexo masculino y factores de pronóstico desfavorable: estadios avanzados, síntomas B, cifras elevadas de LDH, compromiso extranodal frecuente, especialmente en médula ósea y sistema nervioso central. Por ello el 65 % de los pacientes se presentan con IPI intermedio-alto y alto (3 a 5). En la AP, el 70 % presenta cifras elevadas de Ki 67 y el 58 % un perfil de expresión génica de subtipo centrogerminal. El comportamiento clínico es agresivo, con sobrevida media menor de 1,5 años. Los factores pronósticos (leucocitosis, IPI mayor de 3, LDH x 3 y compromiso del SNC) permiten reconocer tres grupos pronósticos: bajo (0), intermedio (1) y alto (2-4 factores).

Esta categoría comprende los linfomas B de alto grado con reordenamientos MYC y BCL2 y/o BCL6 (doble y triple hit) y los linfomas B de alto grado NOS.

Linfomas de células B de alto grado con reordenamientos de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6 (“double/triple hit”)

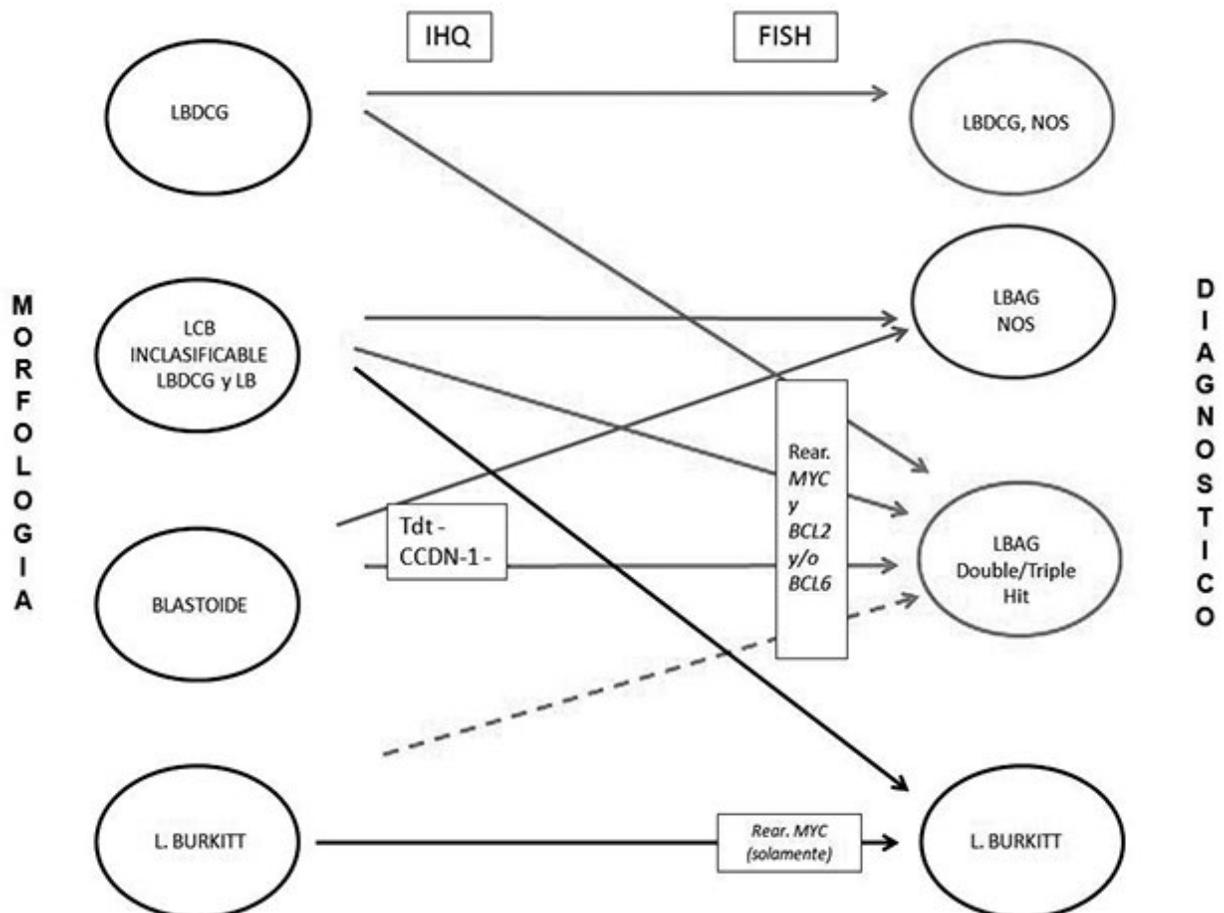
Especificar morfología: LDCGB, LCBI o blastoide (similar a linfoblastos)

Esta categoría **no incluye:**

- linfomas con rearrreglos de dos oncogenes que no involucren al gen MYC.
- linfomas con rearrreglos del gen MYC y otros genes (BCL3, CCND1, etc).
- leucemia/linfoma linfoblástico B con rearrreglos de MYC y BCL2.
- linfomas con antecedentes de pre-existencia de un linfoma indolente (ej: linfoma folicular) y presencia de doble hit.

Linfomas de células B de alto grado, NOS

Se trata de casos con morfología de LCBI o blastoide que no presentan rearrreglos génicos como los doble/triple hit.



El diagnóstico de LDH y LTH requiere de técnicas de citogenética molecular (FISH) para la detección de rearrreglos de los genes c-MYC, BCL2 y BCL6. El estudio por FISH puede ser realizado sobre células fijadas obtenidas del ganglio fresco o sobre muestras incluidas en parafina.

Se denominan **linfomas doble expresores (LDE)** a aquellos que en la IHQ sobreexpresan MYC y BCL2 pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. Los LDGCB doble expresores también predominan en edades más avanzadas (edad media 63 años), 52 a 82 % se presentan en estadios avanzados III y IV y el 60 % tienen IPI de 3-5. El 45 al 63 % muestran un perfil de expresión de célula B activada. La condición de LDE no se considera un subrogante de LDH/LTH.

El 80%-90% de los linfomas “doble *hit*” son “doble expresores”, mientras que < 20% de los “doble expresores” son “doble *hit*”.

Existe controversia acerca de en qué pacientes con diagnóstico de LDCGB deberían investigarse los reordenamientos de los genes MYC, BCL2 y BCL6 mediante técnicas de FISH. Algunos patólogos sugieren que sean efectuados en todos los LDGCB, mientras que otros sugieren realizarlos en una selección de casos en base a la presentación clínica y a los aspectos anatomopatológicos. Ellos son:

- En linfomas con morfología intermedia entre LDGCB y Burkitt, linfomas con morfología blastoide o LDCGB con fenotipo centrogerminal que presenten mediante técnicas de inmunohistoquímica expresión de BCL-2 > 50%, de MYC > 40% y de Ki67 > 80%.
- En pacientes que se presenten con enfermedad diseminada o leucemizada, o con compromiso de SNC.
- En pacientes con linfomas B con características de LDCGB que no respondan a la terapia con R-CHOP o que presenten recaídas tempranas luego de la remisión completa (aún cuando la expresión de MYC sea <40%).

Tratamiento

Grandes estudios randomizados (MINT, estudio del Grupo GELA, RICOVER), demostraron la superioridad de la inmunoterapia, siendo el R-CHOP 21 el patrón de oro en primera línea (Nivel de evidencia 1). De acuerdo a NCCN y SWOG (Grupo Oncológico del Sudoeste Americano), el tratamiento se determina según estadio y factores de riesgo (IPI).

Se consideran localizados los estadios I y II de Ann Arbor, y avanzados los III y IV

I. Tratamiento de los estadios precoces (I y II)

Se reconocen tres categorías

Estadios I y II no voluminosos y sin factores de riesgo

R-CHOP 21 x 3 + RT locorregional en campo comprometido (30-36 Gy) (Categoría 1). En los casos en que estuviese disponible, el PET luego del tercer ciclo de R-CHOP permite decidir entre un ciclo adicional de R-CHOP en los casos negativos vs RT de consolidación en los PET +.

En aquellos casos en los que por localización la radioterapia estuviera desaconsejada (glándulas submaxilares, mama) se preferirá R-CHOP x 6.

Este grupo de pacientes presenta una sobrevida libre de enfermedad a 10 años del 90%.

Estadios I y II no voluminosos con factores de riesgo:

Factores de riesgo:

- * LDH elevada
- * Edad mayor de 60 años
- * PS >2
- * Síntomas B (**Nivel de recomendación 2B**)

R-CHOP 21 x 3 y RT en campo comprometido.

R-CHOP 21 x6.

La adición de radioterapia es discutida (**2 B**) si se realizan más de 3 ciclos.

En este grupo la sobrevida libre de eventos a 5 años es del 70 %.

Se desaconseja la RT en glándulas salivales para evitar boca seca con subsecuente pérdida de piezas dentales, y en mujeres jóvenes si en el campo de irradiación estuviera involucrada la mama.

Estadíos I y II voluminosos:**R-CHOP21 x 6+/- RT locorregional (30-40Gy en campos comprometidos) (Nivel evidencia 2a)**

Presentan una sobrevida libre de eventos a 5 años del 49% (similar a la de la enfermedad avanzada).

Estos pacientes son tratados como los estadios avanzados con 6 a 8 ciclos de R-CHOP.

No existe consenso sobre el rol de la radioterapia en campo comprometido luego del tratamiento quimioterápico completo, dado que sólo mejoraría el control local de la enfermedad.

Consideraciones particulares en estadios localizados

- Linfoma primario de testículo: RT escrotal (30-36 Gy) incluyendo testículo contralateral al completar la quimioterapia, además de profilaxis del compromiso en SNC.
- Pacientes no candidatos a QT por comorbilidades o edad muy avanzada, pueden recibir RT en campos comprometidos.
- Ciertas localizaciones pueden requerir profilaxis del SNC. (Ver apartado especial)

II. Tratamiento de los estadios avanzados (III y IV)

El tratamiento recomendado es:

R-CHOP 21 x 6 (nivel de evidencia 1)

En algunos casos de enfermedad voluminosa podría ser beneficiosa la RT (2B)

Se recomienda TC en la mitad del tratamiento. Se consideran con respuesta a los pacientes con reducciones > del 50 % de la masa tumoral inicial. En ellos se completará con 6 ciclos.

Con reducciones inferiores al 50 % luego de 3 ciclos se considera enfermedad refractaria debiendo pasar a una segunda línea de tratamiento.

Frente a los resultados limitados obtenidos en sobrevida global con R-CHOP en los pacientes menores de 60 años con IPI desfavorable (intermedio-alto y alto) (22 % de los casos) podrían considerarse otras alternativas más intensivas (R-ACVBP, R-DA-EPOCH o consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate de células progenitoras.(2B)

Consideraciones especiales de los estadios avanzados

En pacientes con función ventricular disminuida o pacientes frágiles pueden utilizarse esquemas tales como:

- R-mini -CHOP (en mayores de 80 años).
- R-CHOP con doxorubicina liposomal (30 mg/m²).
- R-CEPP (rituximab ,etopósido, prednisona y procarbazona)
- R-CEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona)
- R-GCVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

En variantes altamente proliferativas: linfoma B de alto grado NOS, LDGCB doble hit (bcl 2 y c-myc) y Ki 67 > 90 %, se recomiendan esquemas intensivos diferentes del R-CHOP como DA-EPOCH-R, R-CODOX M/IVAC. Se considerará autotrasplante de consolidación luego de la primera línea.

III. Tratamiento de pacientes recaídos y refractarios

La elección del esquema de rescate dependerá de:

- Factores del paciente (edad, comorbilidades, función cardíaca, etc)
- Momento de la recaída. (precoz, tardía, estadio)
- Proyecto terapéutico (si es candidato a consolidación con autotrasplante)

Esquemas de segunda línea en pacientes candidatos a autotrasplante

El factor predictivo más importante para la elegibilidad para el trasplante autólogo es la quimiosensibilidad. Los mejores resultados en evolución se obtienen en pacientes en que ingresan al TAMO en RC (PET negativo) luego de la QT de rescate.

Los esquemas incluyen:

- * ESHAP
- * ICE
- * MINE o MIZE
- * Vinorelbine, gemcitabina, oxaliplatino
- * DHAP
- * GEMOX

El estudio CORAL recomienda asociar rituximab a los protocolos ICE o DHAP por su baja toxicidad y por mostrar sinergia con la quimioterapia.

En este estudio se ha observado que si la recaída ocurre después de los 12 meses de la exposición al rituximab, ello no afectaría el pronóstico.

Se obtuvieron tasas de respuesta similares en ambas ramas (DHAP vs ICE): 63% luego de 3 ciclos.

En pacientes que han demostrado quimiosensibilidad, con adecuado performance y edad menor de 65-70 años se realizará consolidación con altas dosis de quimioterapia con infusión de células progenitoras de sangre periférica (trasplante autólogo de médula ósea). Esta estrategia ha demostrado resultados superiores comparado con los regímenes de rescate convencionales (PARMA).

Podría adicionarse RT en campos voluminosos previamente comprometidos, pre o post trasplante autólogo de médula, de acuerdo a localización.

Esquemas de segunda línea en pacientes NO candidatos a autotrasplante

En estos pacientes la intención es paliativa por lo que debe evaluarse el beneficio vs la toxicidad.

Los esquemas usados incluyen:

- * CEPP
- * EPOCH
- * Lenalidomida (*no aprobada en esta indicación*)
- * Ibrutinib (*no aprobado en esta indicación*)
- * Monoterapia con rituximab
- * RT localizada

De acuerdo con NCCN todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que esté indicado.

Pacientes de edad avanzada

Resulta controversial la edad para definir paciente añoso. No obstante desde el punto de vista clínico y pronóstico la diferencia se produce a partir de los 75 años, donde la comorbilidad y la dependencia constituyen los factores más relevantes. También debe tenerse en cuenta la condición física y mental para definir la terapéutica.

La evaluación inicial de estos pacientes añosos debe incluir el examen funcional respiratorio. El grupo alemán (Pfreundschuh) introdujo el concepto de tratamiento de “prefase” teniendo en cuenta la alta mortalidad por toxicidad luego del primer ciclo de quimioterapia cuando los pacientes no recibían dicha prefase con corticoides.

Sugieren realizar 7 días de tratamiento previo con metilprednisona oral (100 mg/d) a la que podría adicionarse 1 mg de vincristina y un plan de profilaxis de lisis tumoral. De esta forma han observado mejorías en el PS y mejor tolerancia con menor mortalidad.

En estos pacientes también debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF desde el primer ciclo.

En los mayores de 80 años el grupo GELA propone un esquema de tratamiento a dosis adaptadas (doxorubicina 25 mg/m², ciclofosfamida 400 mg/m² y vincristina 1 mg) para probar tolerancia y aumentar paulatinamente las dosis. (R-miniCHOP)

Profilaxis del SNC

Se considera indicada en aquellos pacientes con factores de riesgo para presentar compromiso de SNC:

- * Compromiso de médula ósea
- * Más de 2 sitios extranodales
- * Compromiso de senos paranasales

- * Compromiso de testículo
- * Masa epidural
- * Compromiso de mama
- * Compromiso renal o suprarrenal

El método de profilaxis es controvertido. Se recomiendan 4 a 8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg coincidiendo con cada ciclo de R-CHOP.

Dada la prevalencia de compromiso parenquimatoso en las recaídas del SNC en la era rituximab, especialmente en ciertos subtipos (ej: testículo), algunos grupos recomiendan la profilaxis con altas dosis de metotrexate IV (3,5 gr/m²: 20 % en 15 minutos y el resto en infusión de no más de 3 horas) con rescate con leucovorina. Dicho tratamiento puede ser administrado en el intervalo en ciclos alternos o luego de completar la QT.

Tratamiento del LDCGB con compromiso sincrónico de SNC

- Compromiso parenquimatoso: 3.5 gr/m² IV de metotrexate con rescate con leucovorina los días 15 del R-CHOP, con soporte de factores estimulantes de colonias.
- Compromiso leptomeníngeo: 8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg durante el curso del tratamiento o medicación IV con 3,5 g m² de metotrexate con rescate con leucovorina.

En aquellos pacientes que alcanzan la RC y poseen buen PS, puede considerarse la consolidación con etopósido y citarabina pre TAMO.

Recomendaciones con el uso de metotrexato:

- Tiene riesgo de toxicidad renal aguda del 5%
- Se debe evitar la asociación con otros nefrotóxicos: AINEs, quinolonas, penicilinas, sulfas.
- No debe administrarse sustancia de contraste endovenosa en las 48 horas anteriores y posteriores a las altas dosis de metotrexate.
- Considerar la posibilidad de concentración si el paciente posee un tercer espacio, lo cual prolongaría el efecto de la droga y la duración del rescate.

Variantes morfológicas que requieren consideraciones terapéuticas particulares.

- Linfoma plasmablástico:

Son linfomas que se describieron inicialmente en pacientes VIH positivos, ubicados preferentemente en la cavidad oral.

Actualmente se reconoce que pueden aparecer en pacientes VIH negativos, manteniendo su tendencia a localizaciones extranodales (89%) y en cavidad oral (21 %).

Se caracterizan por ser CD20 (-) por lo que no estaría indicada la adición de rituximab. Las respuestas al CHOP son malas. El 50% muestra mediana de supervivencia de 1 año. Se postulan protocolos de tratamiento con agregado de bortezomib.

- LDCGB de testículo:

Es el tumor testicular más frecuente en mayores de 60 años.

Presentan recaídas tardías (luego de 5 años de remisión) que pueden afectar el testículo contralateral ó el SNC. Por ese motivo deben recibir profilaxis de SNC y radioterapia escrotal al completar la inmuno-QT con R-CHOP.

- LDCGB intravascular:

El linfoma prolifera en asociación con las células endoteliales, alterando la función de cualquier órgano involucrado. En Estados Unidos se han observado presentaciones en SNC y piel. En Asia se han descrito con hepatoesplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico.

Responden al tratamiento con R-CHOP con profilaxis de SNC. Se propone la consolidación con TAMO en primera remisión completa.

Reestadificación

- Se repiten todos los estudios que hayan sido positivos al inicio
- PET/TC de fin de tratamiento: a las 3 semanas de la QT o a las 8 a 12 semanas luego de RT.

Seguimiento en pacientes en remisión completa luego de la primera línea de tratamiento

Se sugiere control clínico y de laboratorio:

- Cada 3 meses los primeros 2 años
- Cada 6 meses hasta los 5 años
- Anual por 5 años

Para los estudios de imágenes se recomienda:

- Estadíos localizados: no se recomienda repetir estudios de imágenes
- Estadíos avanzados: TC cada 6 meses los primeros 2 años

Tabla 1. Linfomas de células grandes B(3)**Linfoma difuso de células grandes B, NOS**

Variantes morfológicas

- Centroblastico
- Inmunoblastico
- Anaplásico
- Otras, raras

Subtipos moleculares

- Célula B centro germinal
- Célula B activada

Otros linfomas de células grandes B

- Linfoma B rico en células T/ histiocitos
- Linfoma primario difuso de células grandes B del sistema nervioso central.
- Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo de la pierna
- Linfoma difuso de células grandes B, EBV positivo, NOS
- Linfoma difuso de células grandes B asociado a inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoidea
- Linfoma de células grandes B asociado a reordenamiento de IRF4
- Linfoma de células grandes B primario mediastinal (tímico)
- Linfoma difuso de células grandes B intravascular
- Linfoma difuso de células grandes B, ALK positivo
- Linfoma plasmablastico
- Linfoma difuso de células grandes B HHV-8 +
- Linfoma primario de efusiones

Linfomas de células grandes B de alto grado

- Linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de MYC, BCL2 y/o BCL6.
- Linfoma de células B de alto grado, NOS

Linfoma de células B inclasificable

- Linfoma de células B, inclasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma Hodgkin clásico

Tabla 2
Índice IPI*

Factor de riesgo	Puntos
Edad >60 años	1
Estadío Ann Arbor III o IV	1
LDH por encima de lo normal	1
Número de sitios nodales comprometidos >1	1
Estado funcional por ECOG \geq 2	1

* IPI: *Internacional Prognostic Index*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tabla 3
Sobrevida de acuerdo al IPI. *

Factor pronóstico adverso	Sobrevida libre de eventos a 4 años (%)	
	Sin rituximab	Con rituximab
1	68	80
2	48	62
3	39	50
4-5	20	47

Tabla 4: Modelo pronóstico para evaluar riesgo de compromiso de SNC

Variable	Riesgo
Edad >60 años	Riesgo bajo 0-1 Riesgo intermedio 2-3 Riesgo alto 4-6
LDH > normal	
Estado funcional >1	
Estadío III o IV	
Compromiso extranodal >1 sitio	
Compromiso riñón o glándula suprarrenal	

Tratamiento de los linfomas de alto grado con reordenamiento del MYC Y BCL2 y/o BCL 6 (doble y triple *HIT*)

Los LDH y LTH constituyen un dilema terapéutico debido a que los pobres resultados obtenidos con R-CHOP sugieren la necesidad de esquemas más intensivos, pero la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes impide dicha estrategia. Por el frecuente compromiso del SNC debe investigarse sistemáticamente el LCR mediante citometría de flujo así como administrar QT intratecal profiláctica. Ello permitió reducir la recaída en SNC del 15 al 5 % a los 3 años.

El análisis retrospectivo de las series más numerosas de pacientes ha mostrado resultados inferiores con R-CHOP en comparación con esquemas como R-DA EPOCH, CODOX M IVAC y R-HyperCVAD. Los mejores resultados corresponden al R-DA EPOCH, dada su menor toxicidad, considerando la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes.

Resulta motivo de controversia si estos pacientes deben ser consolidados con trasplante autólogo una vez alcanzada la RC con el tratamiento de primera línea. Algunos autores proponen dicha consolidación, si bien dos series numerosas de pacientes no han mostrado beneficio en términos de SLP para los pacientes consolidados con TAMO una vez obtenida la primera RC.

Probablemente en el futuro, la incorporación de moléculas activas contra el MYC, BCL2 y BCL6 (selenixor, venetoclax, etc) a los esquemas de inmunoterapia permita mejorar los resultados actuales.

Aspectos pediátricos

1.-Introducción

Los LDCGB representan el 10% de los LNH de la infancia, aumentando al 35-40% en los adolescentes entre 15-19 años. Estudios preliminares sugieren diferencias con respecto a la célula de origen, anormalidades genéticas y respuesta a los tratamientos actuales, entre adultos y niños. Nuevas herramientas metodológicas como la determinación del perfil génico aumentarán nuestro conocimiento de la biología de los LDCGB en los chicos y las similitudes y diferencias con los adultos.

A diferencia de los otros tipos de linfomas pediátricos como el linfoma linfoblástico, el Burkitt o el anaplásico que son entidades histopatológicas relativamente homogéneas, el LDCGB representa un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides.

Clínicamente se presentan más comúnmente en la segunda década de la vida, como formas ganglionares localizadas, lesiones focales hepáticas y/o esplénicas. Es muy poco frecuente (1-2%) el compromiso de la médula ósea y del sistema nervioso central

2.- Anatomía patológica

- Histología

Los diagnósticos diferenciales del LDCGB incluyen el linfoma de Burkitt, el linfoma primario de mediastino, el linfoma linfoblástico de células B precursoras, el linfoma folicular y el linfoma de Hodgkin nodular a predominio linfocitario.

La distinción inmunofenotípica entre el Burkitt y el LDCGB es problemática porque ambos son CD 10 positivos, BCL6 positivos y BCL2 negativos. Desde el punto de vista morfológico la dificultad diagnóstica se plantea con el Burkitt atípico.

-Panel básico de IHQ

La mayoría de los LDCGB pediátricos expresan CD10 y BCL6 siendo la expresión de BCL2 menor al 40% de los casos. Esto, asociado a una morfología que semeja centroblastos sugiere un origen celular centro germinal.

-Perfil génico

Diferencias entre LDCGB del adulto y pediátrico

LDCGB	Adultos	Pediátricos
Origen	Centro germinal / Cel B activ.	Centro germinal (83%)
BCL2	Positivo	Negativo
BCL6	Poco presente	Presente+++
CD 10	Poco presente	Positivo++
t(14;18)	Presente	Ausente

3.- Estadificación

El grupo cooperativo alemán BFM en el protocolo NHL-BFM 95 define cuatro grupos de riesgo para estratificar el tratamiento del linfoma de Burkitt y del linfoma difuso de células grandes

Grupo de riesgo	
1	Estadio I y II completamente resecado
2	Estadio I y II incompletamente resecado Estadio III y LDH < 500 u/l
3	Estadio III y LDH 500 – 999 u/l Estadio IV o LLA – B con LDH <1000 u/l y sin compromiso del SNC
4	Estadio III – IV o LLA –B con LDH > 1000 u/l y/o compromiso de SN

Factores pronósticos

- 1.- Edad
- 2.- LDH
- 3.- Status MO
- 4.- Compromiso SNC

El valor de LDH inicial (> 500 u/l), el compromiso de la médula ósea (M2 – M3) y la edad (>15 a.) parecerían ser de acuerdo a algunos análisis de regresión, variables independientes de mal pronóstico, no ocurriendo lo mismo con el compromiso inicial de sistema nervioso central. Sin embargo, para el BFM, la intensificación del tratamiento al mejorar significativamente los resultados le restarían valor a la LDH como factor de mal pronóstico.

Factor pronóstico	Categoría	pSLE 4.a	Valor p
Edad	0 14 a.	59 ± 2%	P = 0.0002
	>15 a.	34 ± 7%	
LDH	< 500 u/l	71 ± 4%	P < 0.001
	> 500 u/l	49 ± 3%	
MO	M1	63± 3%	P < 0.001
	M2 / M3	38 ± 5%	
SNC	SNC +	50 ± 7%	P = 0.16
	SNC -	58 ± 2%	

4.- Tratamiento

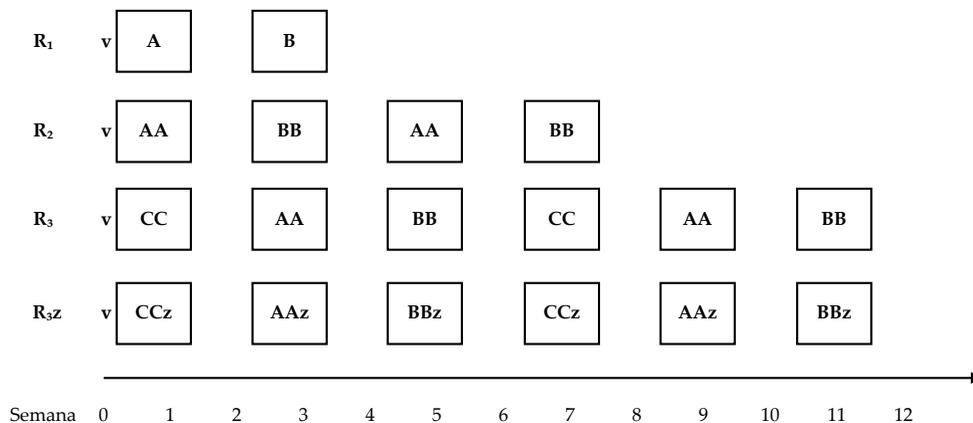
Las estrategias de tratamiento utilizadas para el linfoma de Burkitt, parecieran ser las más eficaces para niños con LDCGB. Sin embargo los chicos con Linfoma primario de mediastino (LPM) podrían necesitar un tratamiento más específico.

Con esta estrategia los resultados del BFM (Grupo alemán) y de SFOP/LMB (Grupo francés), muestran una SLE global del 90-95% +/- 3% a 3- 5 años.

La mayoría de los grupos estratifica el tratamiento de acuerdo al estadio, reseccabilidad, LDH, compromiso de MO y SNC en 3 ó 4 grupos de riesgo. Para el BFM y SFOP el 20% fue tratado en el riesgo bajo con sólo 2 bloques de quimioterapia, el 70% en el riesgo intermedio con 4 bloques y sólo el 10% de los pacientes recibió tratamientos mas intensivos. Si bien el compromiso de SNC es bajo, ambos grupos incluyen en los bloques quimioterapia intratecal profiláctica, con la excepción por parte del grupo francés para las formas localizadas reseccables.

G.A.T.L.A. 1-LNHP-2011

PLAN DE TRATAMIENTO PARA LNH-B / LLA-B



CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		PREFASE V (Prefase de Citorreducción)
	Dexa V.O. 10mg/m ² /d a 5 días	_____ mg
	CFM 200 mg/m ² /d c/ MESMA INF (1h)	_____ mg
	MXT / ARA-C / DMT IT Punción Diagnóstico	MXT / ARA-C / DMT IT ____/____/____ mg
	6 16 2 mg < 1 año	
	8 20 4 mg > 1 año y <2a	
10 26 4 mg > 2 años y <3a		
12 30 4 mg >3a		
Día 1 2 3 4 5		
Comentarios _____		

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		Bloque A
	Dexa V.O. 10mg/m ² /d	_____ mg/día
	VP - 16 inf. (1h) 100 mg/m ² /d	_____ mg/día
	ARA-C inf. (1h) 150 mg/m ² x 4 cada 12 hs.	_____ mg x 4
	MTX-DI inf. (4h) 500 mg/m ² con rescate LC (RLC 12 mg/m ² EV / P.O. H 51 y 54)	_____ mg
	Ifo inf (1h) 800 mg/m ² /d con Mesna (MESNA 300 mg/m ² h 0.4 y 8)	_____ mg/día _____ mg
MXT / ARA-C / DMT IT Punción Dignóstico	MXT / ARA-C / DMT IT ____/____/____ mg	
6 16 2 mg < 1 año		
8 20 4 mg > 1 año y <2a		
10 26 4 mg > 2 años y <3a		
12 30 4 mg >3a		
Día 1 2 3 4 5		
G. Blancos al iniciar: ___/mm ³		
Neutrófilos : ___%		
Plaquetas : ___/mm ³		
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad		
Comentarios _____		

Bloque AA

Día 1: Similar al bloque A **EXCEPTO** que se agrega VCR y se escala MTX a 2 gr/m²:

Vincristina 1.5 mg /m² (dosis máxima 2 mg) IV en push

Metotrexato Dosis total 2 g /m² día en infusión de 4 hs

Rescate leucovorínico: HS 42, 48 Y 54. A 15 mg /m² dosis IV

Días 2- 3- 4 y 5: similar al Bloque A

Recomendaciones para la administración de HD MTX 2g /m² en infusión de 4 Hs.

Pre-hidratación desde 1 hora antes de HDMTX 3000 ml/m². Alcalinización con bicarbonato de Na a 40 mEq/l. Cuando pH urinario > 7, comienza la administración de HDMTX (2g /m²), infundiéndolo de la siguiente manera: 0.5g /m² IV en push, seguido de 1.5 g /m² durante 4 horas en 200 ml de dextrosa al 5%. Estricto monitoreo del pH urinario. 6 Hs. de post-hidratación. Si el pH urinario es < de 6.5 se indicará en bolo IV 12 mEq /m² de bicarbonato de Na.

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI:

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		Bloque B
	Dexa V.O.	10mg/m ² /d _____ mg/día
	ADR inf. (1h)	25 mg/m ² /d _____ mg/día
	MTX-DI inf. (4h)	500 mg/m ² con rescate LC _____ mg
	RLC 12 mg/m ² EV / P.O. (h 51 y 54)	
	CFM inf (1h)	200 mg/m ² /d con Mesna _____ mg/día (MESNA 70 mg/m ² h 0.4 y 8) _____ mg
MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico	MXT / ARA-C / DMT IT _____/_____/_____ mg
Día 1	6	2 mg < 1 año
2	8	4 mg > 1 año y <2a
3	10	4 mg > 2 años y <3a
4	12	4 mg >3a
5		
G. Blancos al iniciar: ___/mm ³		
Neutrófilos : ___%		
Plaquetas : ___/mm ³		
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad		
Comentarios _____		

Bloque BB

Día 1: Similar al bloque B, **EXCEPTO** que se agrega VCR y se modifica MTX:

Vincristina 1.5 mg /m² (dosis máxima 2 mg) IV en push

Metotrexato dosis total 2 g /m² día en infusión de 4 hs

Rescate leucovorínico: horas 42, 48 y 54. Dosis 15 mg /m² dosis IV

* Iguales recomendaciones para HDMTX en infusión de 4 horas del bloque AA

Días 2- 3 – 4 y 5: Similar al bloque B

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		Bloque CC
	Dexa V.O.	20mg/m ² /d _____ mg/día
	VDS E.V.	3 mg/m ² (max. 5 mg) _____ mg
	ARA-C AD inf. (3h)	2 g/m ² (cada 12h) _____ g x 4
	VP - 16 inf. (1h)	150 mg/m ² /d _____ mg/día
	MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico 6 16 2 mg < 1 año 8 20 4 mg > 1 año y <2a 10 26 4 mg > 2 años y <3a 12 30 4 mg >3a MXT / ARA-C / DMT IT ___/___/___ mg
Administrar GCS-F 5 µg/kg/d SC 24 hs. Después de finalizada la QT (día 6) durante 10-14 días G. Blancos al iniciar: ___/mm ³ GCF Neutrófilos : ___% Dosis ___mcg/kg/dsc Plaquetas : ___/mm ³ Desde ___/___/___ Hasta ___/___/___ Total días: ___		
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad Comentarios _____ _____ _____		

Esquemas de quimioterapia

R-CHOP			
RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1,4 mg/m ²	IV	Día 1
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
R-CHOEP			
RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1,4 mg/m ²	IV	Día 1
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
R DA-EPOCH (DA= dosis ajustada de acuerdo a nadir)			
RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1 (bolo)
DOXORRUBICINA	10 mg/m ²	IV	Día 1-4 (IC)
VINCRISTINA	0,4 mg/m ²	IV	Día 1-4 (IC)
ETOPÓSIDO	50 mg/m ²	IV	Día 1-4 (IC)
PREDNISONA	60 mg/m ²	VO	Días 1 al 5

FILGRASTIM	300 mcg/día hasta recuperación de neutrófilos		
Ciclos cada 21 días			
A partir del ciclo 2 se ajusta dosis de CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA Y ETOPÓSIDO SOLAMENTE basado en nadir de neutrófilos (recuentos dos veces por semana, ej. 9, 12, 15 y 18)			
ESHAP			
ETOPÓSIDO	40 mg/m ² *	IV	Días 1 al 4
METILPREDNISOLONA	250-500 mg/día	IV	Días 1 al 4
CISPLATINO	25 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
CITARABINA	2000 mg/m ²	IV	Días 5
Gotas oftálmicas con dexametasona Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento. Ciclos cada 21 a 28 días * Hay esquemas variantes del ESHAP que utilizan dosis mayores de etopósido (70 y hasta 100 mg/m ² días 1 al 4)			
DHAP			
DEXAMETASONA	40 mg/m ²	VO	Días 1 al 4
CISPLATINO	100 mg/m ²	IV	Día 1
CITARABINA	2000 mg/m ²	IV	Día 2
Gotas oftálmicas con dexametasona Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento. Ciclos cada 21 a 28 días			
ICE			
IFOSFAMIDA	5000 mg/m ²	IV continua	Día 2
MESNA	5000 mg/m ²	IV continua	Día 2
MESNA	Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en infusión continua		
CARBOPLATINO	800 mg/m ² (máxima)	IV	Días 2
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV en 2 h	Días 1 a 3
FILGRASTIM	5 mcg/kg/día	SC	Días 5 a 12
MINE			
MESNA	1330 mg/m ²	IV continua	Días 1 al 3
IFOSFAMIDA	1330 mg/m ²	IV	Días 1 al 3
MITOXANTRONA	12mg/m ²	IV	Día 1
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV	Días 1 al 3
Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.			
IGEV			
IFOSFAMIDA	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
MESNA	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
GEMCITABINE	800 mg/m ²	IV	Día 1
VINORELBINE	20 mg/m ²	IV	Día 1
METILPREDNISOLONA	100 mg	VO	Días 1 al 4
Cada 21 días			
GEDOX			
GEMCITABINE	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

<i>OXALIPLATINO</i>	100 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>DEXAMETASONA</i>	40 mg	<i>VO ó iV</i>	<i>Días 1 al 4</i>
<i>Ciclos cada 21 días</i>			
<i>GEDOX (otro)</i>			
<i>GEMCITABINE</i>	1200 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>OXALIPLATINO</i>	100 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>DEXAMETASONA</i>	40 mg	<i>IV ó VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>GEMP-P</i>			
<i>GEMCITABINE</i>	1000 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1, 8 y 15</i>
<i>CISPLATINO</i>	100 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 15</i>
<i>METILPREDNISOLONA</i>	1000 mg	<i>VO o iV</i>	<i>Día 1 al 5</i>
<i>Ciclos cada 28 días</i>			
<i>GVD</i>			
<i>GEMCITABINE</i>	800 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>VINORELBINE</i>	15 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>DOXORRUBICINA LIPOS.</i>	10 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>R-CVP</i>			
<i>RITUXIMAB</i>	375 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 0</i>
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	750 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>VINCRISTINA</i>	1.4 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>PREDNISONA</i>	40 mg/m ²	<i>VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>Repite ciclos cada 21 días</i>			
<i>R-CEOP</i>			
<i>RITUXIMAB</i>	375 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 0</i>
<i>VINCRISTINA</i>	1,4 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>ETOPÓSIDO</i>	50 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>ETOPÓSIDO</i>	100 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 2 y 3</i>
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	750 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>MEPREDNISONA</i>	100 mg/día	<i>VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>Repite ciclos cada 21 días.</i>			
<i>R-MiniCHOP</i>			
<i>RITUXIMAB</i>	375 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 0</i>
<i>VINCRISTINA</i>	1 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>DOXORRUBICINA</i>	25 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	400 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>MEPREDNISONA</i>	40 mg/m ²	<i>VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>Repite ciclos cada 21 días.</i>			

Bibliografía

- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282.
- Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am SocHematolEduc Program*. 2014;2014(1):90-99.
- Peñalver FJ. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2017;102(2):235-245.

- Aukema S, Siebert R, Shcuuring E et al. Double hit B cell lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2319-2331.
- Oki Y, Noorani M, Lin P et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*, 2014; 166: 891-901.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Concurrent expression of MYC/BCL2 protein in newly diagnosed DLBCL is not associated with an inferior survival following EPOCH-R therapy. *Blood*. 2013, ab. 3029.
- Petrich AM, Cassaday RD, Press OW et al. Impact of induction regimen and consolidative stem cell transplantation in patients with double hit lymphoma: a large multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2013, ab. 640.
- Swerdlow S, Campo E, Pileri S et al The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
- Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362: 1417-29.
- Armitage JO. My Treatment Approach to patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Mayo ClinProc*. 2012; 87: 161-171.
- NCCN. Guías 2016.
- Cheson B et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586.
- Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematology*. 2011:498-505.
- Gisselbrecht C et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J ClinOncol*. 2010;28:4184-4190.
- Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(24):5103-5110.
- F. Zaja, V. Tomadini, A. Zaccaria et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47:2174-2180.
- Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *State of the science*. *Br.JHaematol*. 2009;144(1) : 24-40.
- Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br. J Haematol*. Jul 2008 142(3) : 329-34.
- Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J ClinOncol*. 2015 Sep 20;33(27):2963-74.

Linfoma Folicular



Introducción

El linfoma folicular (LF) es el segundo LNH más frecuente en occidente, representando el 20-30% del total de los linfomas no Hodgkin. La incidencia anual se ha incrementado, aumentando de 2-3/100.000 habitantes durante la década del 50, a 5/100.00 recientemente. La mayor frecuencia se observa en adultos en la sexta década de la vida, con una relación masculino/femenina de 1/1,7. Poco frecuente en menores de 20 años y en pacientes pediátricos hay predominio del sexo masculino.

La presentación habitual es en ganglios linfáticos, afectando también bazo, médula ósea, sangre y anillo de Waldeyer. Las localizaciones extraganglionares pueden ser piel, tracto gastrointestinal (en particular duodeno), anexos oculares, mama y testículos.

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta estadios avanzados, sólo un 1/3 presenta estadios I-II; la infiltración de la médula ósea se encuentra en el 40- 70% de los casos.

Diagnóstico

- En todos los casos el diagnóstico idealmente será realizado por biopsia excisional de una localización ganglionar accesible, con revisión por un hematopatólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.
- La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.
- En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

Anatomía patológica

En la nueva actualización (OMS 2017) se mantienen los grados 1, 2 y 3a y 3b. Este último está más relacionado al linfoma difuso de células grandes con fenotipo centro germinal

- Panel diagnóstico de LF por IHC: CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6 y Ki67 (MIB-1).
- BCL2: se expresa en 85-90% de los casos grado 1-2 y en < 50% de los LF grado 3.
- Ki67 (MIB-1) índice de proliferación: < 20% en casos grado 1-2 y > 20% en grado 3.

Citometría de flujo multiparamétrica (CFM):

	CD45	CD19	CD10	CD20	CD5	CD23	CD79b	CD200	CD43	CD38
LF	++	+	+	+++	-	-/+	++	-	-	+

Estudio de biología molecular para detectar rearrreglo BCL2

- Citogenética o FISH para investigación de *t(14;18)*, *t(8;14)* o variantes.

Otras determinaciones esenciales:

- Examen físico completo
- Biopsia de médula ósea
- Tomografía computada de cuello, tórax y abdomen/pelvis o PET-TC de cuerpo entero (especialmente si se considera RT para estadios I-II)
- Laboratorio completo para evaluación clínica inicial:
 - Hemograma con frotis y recuento de plaquetas
 - LDH
 - β 2 microglobulina
 - Ac. úrico, creatinina, Ca, P
 - Proteinograma
 - Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core), hepatitis C y HIV.
 - Test de embarazo para mujeres en edad fértil.

Nuevas entidades OMS 2017:

- Cuatro variantes de linfoma folicular se han descrito recientemente: (1) linfoma folicular in situ; (2) linfoma folicular tipo duodenal; (3) linfoma folicular testicular y (4) variante difusa del linfoma folicular

• Neoplasia folicular in situ

Es un hallazgo incidental, con bajo riesgo de progresión (<5%). Inicialmente llamado “linfoma folicular in situ” Se define por la colonización del centro germinal por células B clonales con translocación de bcl-2 en un ganglio de aspecto. En ocasiones asociado a un linfoma folicular previo o sincrónico. Debe diferenciarse del compromiso parcial por un linfoma folicular.

• Linfoma folicular de tipo duodenal

Hallazgo generalmente incidental o en endoscopias realizadas por otras razones. Características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares similares a las de los LF ganglionares. Pacientes adultos con predominio de sexo femenino. La mayoría son localizados, estadio IE o IIE. La evolución y sobrevida son excelentes aún sin tratamiento.

• Linfoma folicular testicular

Observado predominantemente en niños y con menor frecuencia en adultos. A diferencia del nodal, no presentan translocación de *BCL2*. Citológicamente son células grandes, usualmente grado 3A. De buen pronóstico.

• Variante difusa del linfoma folicular

Enfermedad localizada. Ganglios inguinales grandes, con inmunofenotipo Folicular centrogerminal, del 1p36 y ausencia de expresión y reordenamiento *BCL2*.

Linfoma folicular de tipo pediátrico

Niños y adultos jóvenes, predominio sexo masculino. Clínicamente presentación nodal, cabeza y cuello. Excelente pronóstico «*watch and wait*». Para algunos estudios «Proliferación benigna clonal con bajo potencial maligno». Histológicamente: expansión de centros germinales grado 3, blastoides. Excluye casos con áreas áreas difusas. Inmunofenotipo: CD10+, BCL6+, BCL2-/+ , MUM-1-. Alto índice proliferativo.

Reordenamiento de IGH. Ausencia de t(14;18)- Ausencia de reordenamiento *BCL2*, *BCL6* y *MYC*

Factores pronósticos:

FLIPI 1

Parámetros	Factores adversos
Edad	> 60
Estadio Ann Arbor	III-IV
Nivel de hemoglobina	< 12 g /dl
Láctico deshidrogenasa	> nivel normal
Número de sitios ganglionares	≥5

Grupos de riesgo de acuerdo a los criterios FLIPI 1

	Número de factores adversos
Bajo	0 - 1
Intermedio	2
Alto	≥3

Tratamiento de estadios localizados

Definición de estadios localizados:

Estadios I y II A (ganglios contiguos cuando es estadio II)

1. Radioterapia (opción preferida) **Nivel 2A**

Las presentaciones localizadas de LF ocurren en el 20-30% de los casos (estadios I-II). Luego de moderadas dosis de radioterapia (25-35 Gy) se logra control a largo plazo y posiblemente cura. Aproximadamente 50% de los LF localizados se encontrarán libres de recaída a los 15 años del tratamiento de radioterapia. **No sería una opción la radioterapia para enfermedad ganglionar voluminosa (> 7 cm) y/o > de 3 áreas ganglionares comprometidas**

Radioterapia dosis y campos.

El área ganglionar comprometida (IFRT) es de elección y la dosis recomendada es de 24-30 Gy

Tratamiento de estadios avanzados

Consideraciones generales

En los últimos años se han registrado avances significativos en el tratamiento del LF con la utilización inicial de inmunoterapia (rituximab + quimioterapia) para estadios avanzados sintomáticos. Por el contrario, hasta hoy no se ha demostrado ningún beneficio de la intervención temprana en enfermos asintomáticos, sin compromiso de órgano blanco y sin masa dominante. Por este motivo el GELF (ver criterios) ha establecido criterios para decidir el comienzo del tratamiento.

Criterios GELF (Grupo de estudio de Linfomas foliculares)

- Compromiso de >3 áreas ganglionares, cada una con un diámetro > 3 cm.
- Cualquier masa ganglionar o extraganglionar con un diámetro > 7 cm.
- Síntomas B.
- Esplenomegalia sintomática.
- Compresión de órganos
- Derrame pleural o ascitis.
- Citopenias (leucocitos < 1.0 x 10⁹/L y/o plaquetas <100 x 10⁹/L).
- Leucemia (> 5.0 x 10⁹/L de células malignas).

Recomendaciones para el tratamiento inicial de los estadios avanzados

a) Pacientes que no reúnen ningún criterio del sistema GELF

- Abstención de tratamiento. (Nivel 2A)
- Pueden considerarse las opciones terapéuticas indicadas para los pacientes que cumplen los criterios GELF. (Nivel 2 B)
- Rituximab monodroga para pacientes con bajo volumen tumoral o frágiles (Nivel 1)

b) Pacientes con ≥ 1 criterio del sistema GELF

- R-CHOP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
- R- Bendamustina x 6 ciclos. (Nivel 1)
- R- CVP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
- Obinutuzumab – CHOP x 6 ciclos (Nivel 1)
- Obinutuzumab – CVP x 6 ciclos (Nivel 1)
- Obinutuzumab – bendamustina x 6 ciclos (Nivel 1)
- **R² (Lenalidomida-rituximab), no aprobado por Argentina**
- Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m² cada 2-3 meses durante 2 años. (Nivel 1)

c) Pacientes añosos, con comorbilidades o mal estado funcional

- Rituximab monodroga.
- Clorambucilo o ciclofosfamida ± rituximab.
- Radioterapia en campos comprometidos, para enfermedad sintomática local con masa dominante.
- Terapia paliativa.

Tratamiento de recaídas y refractarios

Al producirse una recaída pueden utilizarse los tratamientos usuales de 1ª línea, incluyendo el inicial, si la recaída se produce luego de >24 meses de la respuesta inicial.

En el caso de recaídas precoces (<2 años) la indicación es utilizar regímenes alternativos al de inicio y de ser posible consolidar con Trasplante autólogo.

La decisión del inicio de tratamiento se basa en los criterios de GELF como al diagnóstico inicial. La progresión y/o recaída de la enfermedad debe ser preferentemente documentada con estudio histológico.

Sospechar transformación, en especial en presencia de:

- Elevación de LDH.
- Crecimiento desproporcionado en una localización.
- Desarrollo de enfermedad extranodal.
- Aparición de síntomas constitucionales.
- En el PET, áreas con SUV > 13 son sospechosas de transformación, pero no reemplazan a la biopsia. Su identificación permite dirigir el área a ser biopsiada.

Regímenes de tratamiento

El régimen de rescate depende de la eficacia del primer tratamiento.

Inmunoquimioterapia

- R-CVP , R-CHOP, R-bendamustina x 6 ciclos
- Obinutuzumab-bendamustina x 6 ciclos seguido por mantenimiento con obinutuzumab 1000 mg cada 2 meses (Nivel 1)
- Rituximab monoterapia
- **R² (Lenalidomida-rituximab), no aprobado por Argentina**

Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m² cada 2-3 meses durante 2 años. (Nivel I)

Radioinmunoterapia

¹³¹I-tositumumab o Y90 ibritumomab tiutexan.

Utilizarla en pacientes con adecuada reserva de médula ósea y deberá ser realizada en centro especializado.

¹³¹I tositumumab ha sido usado en pacientes refractarios o transformados.

Nuevos agentes

Idelalisib, copanlisib y duvelisib monodroga (no aprobados en Argentina)

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El empleo de altas dosis de quimioterapia, seguido de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos demostró prolongación del período libre de síntomas y la supervivencia global, en pacientes recaídos y refractarios y es una opción en enfermedad quimiosensible en recaídos antes de los 2 años (**nivel 2A**)

El trasplante alogéneo está asociado a mayor incidencia de muerte relacionada al trasplante. Ha sido utilizado en pacientes jóvenes de alto riesgo, muy seleccionados.

Linfoma Folicular Transformado

El LF puede transformarse a un LNH agresivo, habitualmente LNH DCGB. La incidencia de esta transformación oscila entre el 2-3% por año. Persiste aún la controversia si la conducta expectante en pacientes con linfomas indolentes aumenta el riesgo de transformación.

Las manifestaciones sugestivas de transformación son: aumento de LDH, rápido crecimiento nodal, deterioro del estado general, aparición de síntomas B y nuevas localizaciones extraganglionares. La presencia de un foco hipermetabólico en PET/TC (SUV > 17), tiene un valor predictivo positivo cercano al 100%; no obstante, siempre que sea posible debe realizarse la biopsia confirmatoria.

Una vez certificado el diagnóstico de transformación, el tratamiento es el del subtipo de linfoma involucrado. Un grupo seleccionado de pacientes podría tener evolución favorable con inmuno-quimioterapia, sin necesidad de consolidar con TAMO:

- Pacientes jóvenes (< 60 años)
- Sin tratamiento previo
- Transformación tardía (>18 meses)
- Transformados al diagnóstico

Bibliografía

- Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation Therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005 Mar;23(1):10-7.
- Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's Lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1454-9. Epub 2004 Mar 15.
- McLaughlin P, Fuller L, Redman J et al. Stage I-II low grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol*. 1991;2(suppl 2):137-140.
- MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996;14:1282-1290
- Marcus R. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clinical Oncology*. 2006;19:38-49
- Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007;109:4617-4626
- Cheson B, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO* February 10,2007 vol 25 ,N*5:579-86
- NCCN Guidelines, Version 3.2016. Follicular Lymphoma (grade 1-2).
- Reassessing the Standard of Care in Indolent Lymphoma: A Clinical Update to Improve Clinical Practice. Mathias Rummel. *The Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8:S-1-S-14.
- Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse-refractory follicular lymphoma in patients both with and without rituximab during induction, results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006,108;3295-3301.
- Al Khabori. Autologous stem cell transplantation in Follicular lymphoma. A systematic review and meta analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104 (1) 18-28.
- Sonali M. Smith. What is the Best Strategy for Incorporating New Agents into the Current Treatment of Follicular Lymphoma?. *American Society of Clinical Oncology*. 2012; 481- 48.
- Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2011;22 (suppl 6) ;59-6.
- Salles G, Seymour JF, Offner F et al. PRIMA: a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377:42-51.
- Jaffe ES, Harris NL, Swerdlow SH et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, HarrisNL, editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon:IARC; 2017. pp 266–281.
- Martin P, Jung SH, Pitcher B et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol*. 2017;28:2806-2812.
- Fowler N, Davis R, Rawal S et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1311- 1318.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379:934-947.
- Leonard JP, Jung SH, Johnson J et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:3635-3640.
- Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al. AUGMENT: A Phase III study of Lenlidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37:1188-1199.
- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5404-5409.
- Rates and Outcomes of Follicular Lymphoma Transformation in the Immunochemotherapy Era. *Journal of Clinical Oncology*. 31(26) 3272-3278.

Linfoma del manto



1. Generalidades. Definición

Se origina en los linfocitos B de la zona interna del manto. Frecuentemente, son linfocitos *naïve* pre-germinales. La patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular (sobre-expresión de ciclina D1, disminución de p14 y p16) y de las vías que intervienen en la respuesta al daño del DNA, la apoptosis (mutación del gen ATM, p53) y la sobrevida (sobreexpresión de Bcl2, AKT, mTOR, entre otros).

Epidemiología

Incidencia: 1-2/100.000 habitantes por año. Representa 6-9% de todos los linfomas no Hodgkin.

Características clínicas

La edad media al diagnóstico es de 60-68 años con predominio masculino (2.5:1). El 70% se presenta en estadios IV con adenopatías generalizadas. El compromiso extranodal es muy frecuente, siendo los sitios más involucrados: médula ósea, bazo, hígado, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer. La afectación gastrointestinal suele manifestarse como una poliposis múltiple cuya incidencia es más elevada si existe localización en anillo de Waldeyer. El compromiso de sangre periférica es frecuente y por citometría de flujo se detecta en la mayoría de los pacientes.

El pronóstico es heterogéneo, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales. Sin embargo, hoy se reconoce una mayor variabilidad tanto biológica como clínica, con casos de evolución muy agresiva y corta sobrevida y otros de comportamiento indolente y curso crónico.

2. Diagnóstico

La muestra adecuada para el estudio del LCM es la biopsia excisional o incisional de una localización ganglionar accesible, con revisión por un hematopatólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.

La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.

En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

a - Histopatología

Es una neoplasia de células B que se origina en el área del manto del folículo linfoide, cuyo patrón de crecimiento puede adoptar tres tipos: área del manto, nodular o difuso. Las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo. Un 20% de los casos puede mostrar una citología que remeda linfoblastos, con células de tamaño mediano, "variante blastoide". Con menor frecuencia se pueden ver variantes pleomórficas o de células pequeñas que remedan linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal.

La médula ósea muestra una infiltración que puede ser paratrabecular o central, intersticial o difusa.

El bazo puede estar infiltrado e inclusive ser el primer sitio de compromiso de la enfermedad. Este hecho debe ser recordado para diferenciarlo del esplénico de la zona marginal. Se han descrito linfomas de células del manto con comportamiento indolente.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse según el patrón de crecimiento con procesos reactivos (hiperplasia del área del manto), linfoma folicular, linfoma de la zona marginal nodal, linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular, linfoma de pequeños linfocitos/leucemia linfática crónica. En las variantes blastoides con leucemia/linfoma linfoblástico y en variantes pleomórficas con linfomas difusos de células grandes.

b - Características inmunofenotípicas

Con técnicas inmunohistoquímicas expresan CD20 +, CD5 +, CD43 +, BCL2+, siendo negativos para CD23, CD10, bcl-6 y MUM-1.

La marcación nuclear con CCD-1 (ciclina D1) es expresada en >95% de los casos, aun en los CD5 negativos. SOX-11 es positivo en más del 90% de los casos incluyendo los CCD-1 negativos y casos blastoides. Se debe tener precaución porque la sensibilidad y especificidad de los distintos anticuerpos que marcan

SOX-11 varían ampliamente.

El índice de proliferación mayor de 30% demostrado con MIB-1 (Ki67) se asocia a peor pronóstico. Existen raros casos negativos para la expresión de CCD-1 y t(11;14) que expresan CCD-2 o CCD-3 y casos con inmunofenotipo aberrante como ausencia de CD5.

c- Citometría de flujo multiparamétrica (CFM)

En la inmunofenotipificación por CFM el diagnóstico diferencial más frecuente, es entre LCM y LLC.

CD45	CD45	IgS	CD19	CD20	CD5	CD23	CD79b	CD200	CD43	CD38
LLC	++	-/+	++	+	++	++	-/+	++	++	-/+
LCM	++	++	++	++	++	-	++	-	++	+

d- Diagnósticos diferenciales

Figura 1. Diagnósticos diferenciales del patrón nodular

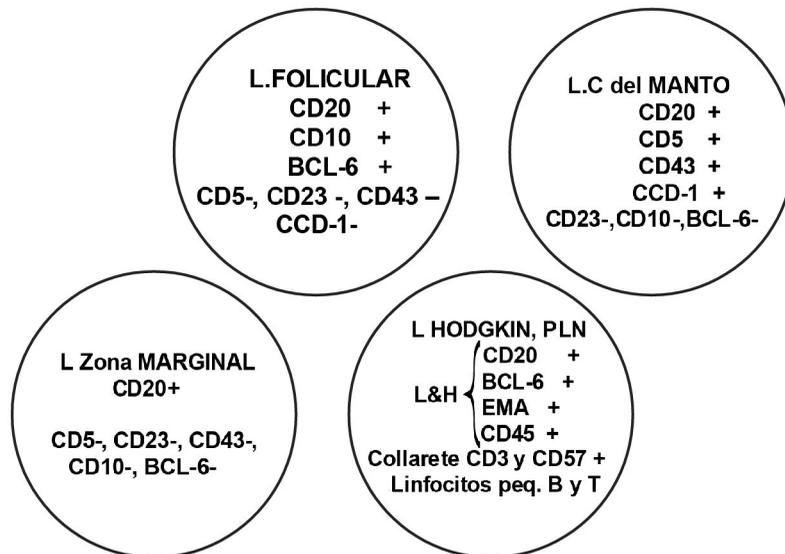
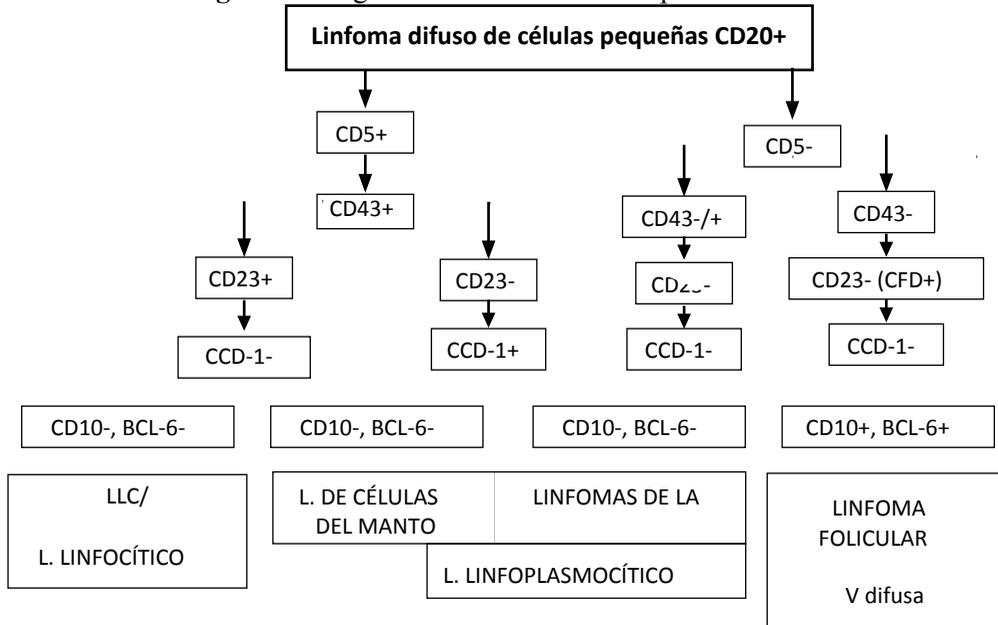


Figura 2. Diagnóstico diferenciales del patrón difuso



e- Genética

En más del 95% de los casos se detecta la presencia del rearrreglo IGH/CCND1 que es considerado el evento genético primario, siendo la hibridación fluorescente in situ (FISH) la técnica más sensible para su evaluación. En el estudio citogenético se puede observar la translocación t(11;14)(q13;q32) hasta en el 75% de los casos. Las alteraciones cromosómicas secundarias son muy frecuentes y pueden afectar a los cromosomas 3q, 8p, 1p, 6p, 9p, 11q, 12, 13q y 17p entre otros.

El rearrreglo IGH/CCND1 resulta en sobreexpresión de un gen conocido como PRAD-1, que codifica para una proteína llamada ciclina D1 (CCND-1). Ésta es una proteína del ciclo celular que no se expresa normalmente en células linfoides.

Se ha descrito una variante rara con ciclina D1 negativa, que expresa niveles aumentados de ciclina D2 o D3. El SOX11 es un factor de transcripción expresado en más del 90% de los LCM, no en la variante indolente, y es rara su expresión en otros linfomas por lo que sería de utilidad en el diagnóstico diferencial de esta entidad.

Tabla 1. Sensibilidad de diferentes métodos para detectar la alteración genética característica

Método	Sensibilidad
Citogenético convencional	50-75%
Ciclina D1 por inmunohistoquímica en parafina	90%
FISH para t(11;14)	95-100%
PCR para t(11;14)	30-40%

Las mutaciones de TP53, detectadas por secuenciación, se han asociado a mal pronóstico y se aconseja la búsqueda de las mismas en pacientes con LCM típico con curso clínico agresivo, y en aquellos candidatos a trasplante.

La determinación del status mutacional de IGVH es útil para el diagnóstico de la variante clínicamente indolente del LCM (IGVH mutada).

3. Estadificación

- Interrogatorio y examen físico
Examen físico y clínico completo incluyendo examen de la región de Waldeyer.
- Laboratorio completo:
Hemograma con recuento de plaquetas
LDH
β2 microglobulina
Ac. úrico
Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core), hepatitis C y HIV.
Test de embarazo para mujeres en edad fértil.
- PAMO y BMO con inmunohistoquímica y/o citometría de flujo. Detección de ciclina D1 en parafina por IHC, por FISH o citogenética.
- TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Ecocardiograma o cámara gamma.
- VEDA y VCC con biopsia: esencial para confirmar estadios I y II, cuando existe compromiso del anillo de Waldeyer o síntomas gastrointestinales (2a). No hay consenso acerca de la realización en todos los casos(2b).
- Profilaxis intratecal por punción lumbar: en la variante blastoide (2a).
- PET-TC: no hay consenso sobre su uso

4. Pronóstico

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) y el Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) han sido utilizados en LCM, pero no permiten una buena separación de las curvas de supervivencia. Hoster

y col. han descripto un nuevo índice pronóstico, llamado Índice Pronóstico Internacional para LCM (MIPI) (Qx calculate https://www.qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis). Las variables incluidas son edad, estado funcional, LDH, y recuento de leucocitos. El índice proliferativo medido por el índice mitótico y el Ki67, es uno de los factores con mayor impacto pronóstico en LCM, encontrándose frecuentemente elevado en las variantes blastoides y pleomórficas. El MIPI b incorpora el Ki67, como variable biológica asociada, pero formando parte de una fórmula compleja. Los autores han propuesto una versión simplificada del MIPI.

Tabla 2. MIPI. Puntaje simplificado

Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH/LSN	Leucocitos/mm ³
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.900
2	60-69	2-4	1-1.49	10.000-14.999
3	≥70 R	-	>1.5	≥15.000

Tabla 3. Grupos pronósticos

Grupo de riesgo	Puntos	% de pacientes	Mediana de SG
Bajo	0-3	44	No alcanzada (60% vivos a 5 años)
Intermedio	4-5	35	51 meses
Alto	>5	21	29 meses

También han sido reconocidos como factores pronósticos adversos la morfología blástica, los cariotipos complejos y la mutación de P53.

5. Recomendaciones terapéuticas

Los estadios tempranos (I-II) son muy infrecuentes y para ellos no existe una recomendación estándar.

Inducción: al diagnóstico todos los pacientes sintomáticos y asintomáticos con alta carga tumoral deben iniciar tratamiento (1A).

A. En pacientes jóvenes

- La calidad de la remisión es un factor pronóstico importante en términos de supervivencia global. Por esta razón, el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa a nivel clínico. Toda la evidencia señala que la inclusión de altas dosis de Ara-C como parte de la inducción mejora los resultados en términos de RG, SLP y SG (2A)

Inducción a dosis intensificadas más TAMO:

- HyperCVAD-MTX/AraC-Rituximab ± TAMO

Mejor porcentaje de RC que R-CHOP (87% vs 50%). Con un seguimiento de 10 años la mediana de supervivencia global no es alcanzada.

La toxicidad hematológica es el efecto adverso más significativo con alta incidencia de neutropenia y trombocitopenia grado III/IV. El 30% no puede completar el tratamiento por toxicidad hematológica. Por esta razón, al ser comparado contra otros esquemas la proporción de fracasos para recolectar un número adecuado de precursores hematopoyéticos, como paso previo a un eventual trasplante autólogo de médula ósea, es sustancialmente mayor.

El R-HyperCVAD MTX/Ara-C puede ser utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes. Se recomienda reducir el número de ciclos a dos fases A y dos B si se planea consolidar con un trasplante autólogo de médula ósea (2A).

- Esquema nórdico (MCL-2)

Brevemente, el esquema nórdico MCL-2 consiste en 3 ciclos de maxi-CHOP más rituximab alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C, seguidos por TAMO condicionados con BEAM o BEAC.

A 6 años la sobrevida global y la SLP son de 70% y 66%, respectivamente. No hay evidencia de la superioridad de algún esquema condicionante sobre el resto.

-Esquema: 3 R-CHOP más 3 R-DHAP (alternados) + TAMO

SLP de 68% a 2 años.

La inclusión de Ara-C en altas dosis mejora el porcentaje de RC.

La necesidad de administrar los ciclos de R-CHOP están en discusión y bajo evaluación en el protocolo Lysa.

El esquema 3 R-CHOP más 3 R-DHAP + TAMO es una alternativa terapéutica válida para pacientes jóvenes con LCM (2A).

El esquema R-DHAP x 4 seguido por TAMO y mantenimiento también ha mostrado resultados alentadores (2A). El estudio LyMa (Le Gouill y col. NEJM 2017) consistió en cuatro ciclos de esquema R-DHAP seguidos por TAMO acondicionado con R-BEAM y luego randomizados entre observación y mantenimiento con rituximab a 375 mg/m² cada 2 meses por 3 años. La SLP a 4 años para las ramas observación vs mantenimiento fueron 64% vs 83% (p <0.001) y la SG a 4 años 80% vs 89%, respectivamente (p 0.04).

• Al momento actual el TMO alogénico no tiene lugar en el tratamiento de primera línea.

B- En ancianos y no aptos para TAMO:

Rituximab, como único agente no se encuentra recomendado (tasas de respuesta de 27 %). Si en combinación (2 A).

• R-CHOP ha demostrado ser efectivo en trabajos realizados por varios grupos, al compararlo con CHOP, tanto en respuestas totales, completas y tiempo de falla al tratamiento, con respuestas mayores al 90 %, aunque mediana de SLP corta. También se han comprobado ventajas al compararlo con R-FC.

Podría considerarse **mantenimiento con rituximab** en pacientes que responden a R-CHOP.

• R-bendamustina, Estudios preliminares han evidenciado mejor SLP sin diferencias en la sobrevida, comparado con R-CHOP en primera línea en un grupo de pacientes con una media de 70 años.

• VR-CAP, si bien no está aprobado por ANMAT ha demostrado ser superior a IR-CHOP en términos de SLP.

• R-CVP, clorambucilo-rituximab, entre otros por su menor toxicidad podría ser considerado en pacientes muy frágiles.

• R-BAC 500. El grupo italiano FIL publicó el resultado de 57 pacientes mayores de 65 años tratados con R-BAC 500 (Visco y col. Lancet Haematol 2017). La SLP a 3 años fue 75%.

B. Recomendaciones terapéuticas en pacientes recaídos

No existe un tratamiento de elección.

- Ibrutinib. Este inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton ha sido aprobada en Argentina para su uso en pacientes con linfoma de células del manto recaído. La dosis indicada es 560 mg/d vía oral y debe administrarse hasta la progresión o intolerancia. La aprobación surge del análisis de los resultados del estudio pivotal fase II (WangMycol). En el mismo se trataron 115 pacientes con LCM recaídos/refractarios. La mediana de tratamientos previos fue 3,11% habían sido sometidos a TAMO y 89% recibieron previamente inmunoterapia. El porcentaje de respuestas globales fue 68% (47% RP y 21 % RC) con una mediana de duración de respuesta de 17.5 meses. La mediana de SLP fue de 13.9 meses y la mediana de SG no fue alcanzada (estimada 58% a 18 meses). Luego del inicio del tratamiento se observa linfocitosis transitoria en un tercio de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (50%), cansancio (41%) y náuseas (31%).

Sangrado grado 3-4 se observa en el 6%. El ibrutinib debe suspenderse 3 días antes de una cirugía menor, 7 días antes de cirugía mayor y no debe ser administrado concomitantemente con dicumarínicos. El desarrollo de fibrilación auricular ha sido reportado entre el 6-9% de los casos tratados.

- Acalabrutinib. Es un inhibidor oral de tirosin kinasa de Bruton más específico que ibrutinib, lo cual reduciría el riesgo de ciertos efectos adversos. Acabrutinib fue aprobado por FDA en 2017 para

LCM recaído/refractario en base a los resultados del estudio ACE-LY 004 (Wang y col. Lancet 2018). La dosis de acalabrutinib es 100 mg dos veces por día vía oral hasta progresión o intolerancia. En el estudio ACE-LY 004 se incluyeron 124 pacientes que alcanzaron una ORR del 81% con 40% de RC. Con una mediana de seguimiento de 26 meses las SLP y SG a 2 años fueron 49% y 72%, respectivamente. No se reportaron episodios de fibrilación auricular y la incidencia de hemorragias grado ≥ 3 fue 1%.

- Lenalidomida. De acuerdo a los resultados del estudio EMERGE de fase II (GoyAycol), la lenalidomida como monodroga ha sido aprobada en Argentina para pacientes con LCM recaído luego de al menos dos líneas terapéuticas, una de la cuales debía incluir bortezomib. La dosis aprobada es 25 mg/día vía oral días 1-21 en ciclos de 28 días, administrado hasta la progresión o intolerancia. En el estudio EMERGE se incluyeron 134 pacientes con una mediana de 4 líneas de tratamiento previo. El porcentaje de respuestas globales fue 28% (7.5% RC/ucRC). Las medianas de SLP y SG fueron 4 y 19 meses, respectivamente. Los efectos adversos grados 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (43%), trombocitopenia (28%), anemia (11%), neumonía (8%) y cansancio (7%).
- Bortezomib: ha mostrado tasas de respuesta globales del 33%, con RC del 8% empleado como única droga. Se lo ha combinado con agentes citotóxicos como bendamustina, gemcitabina, Ara-Cy dexametasona con resultados promisorios. En una pequeña serie de pacientes previamente tratados, la combinación de bortezomib, rituximab y dexametasona obtuvo una respuesta global del 81.3% con una RC del 43 y una PFS de 12.1 meses.

D- Variantes indolentes

Linfoma de células del manto leucémico, no nodal

Otros LCM pueden presentarse con compromiso de sangre periférica y médula ósea y usualmente esplénico sin adenopatías significativas. Las células son generalmente pequeñas, remedan las de LLC, SOX-11 negativas y presentan hipermutación somática de IG.

Estos son clínicamente indolentes aunque anomalías secundarias citogenéticas/moleculares pueden también tornarse en formas agresivas.

Neoplasia de células del manto *in situ*

Antes llamado LCM *in situ*, tiene un bajo índice de progresión. Se detecta por la presencia de células ciclina D1+ en la zona más interna del manto folicular. Generalmente es un hallazgo incidental en ocasiones asociado a otros linfomas. Debe ser diferenciado del patrón de manto de un típico LCM. No obstante estos al igual que casos con bajo índice proliferativo pueden ser relativamente indolentes.

Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Seto M et al. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017. pp 285–290.
- Swerdlow SH, Campo E, Seto M et al. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. pp 229–232.
- Navarro A, Royo C, Hernández L, Jares P, and Elías Campo. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma: New Perspectives and Challenges with Clinical Implications. *Semin Hematol.* 2011; 48:155–165.
- Shah B, Martin P, and Sotomayor E. Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. *Cancer Control.* 2012; 19:227–235.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111:558–565.
- Determann O, Hoster E, Ott G et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2008; 111:2385–2387.

- Julie M, Vose AJH Educational Material. Mantle cell lymphoma: 2012 updat on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. American Journal of Hematology. 2012; 605-609.
- Campo E, Jares P, Jaffe E. Mantle Cell Lymphoma. Hematopathology. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C 2011, 333-348. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Klapper W. Histopathology of mantle cell lymphoma. Semin Hematol. 2011;48:148-154.
- Tam CS, Basett R, Ledesma C y col. Mature results of the M.D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood. 2009; 113:4144-52.
- Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC et al. Maintenance rituximab following Induction chemoimmunotherapy may prolong progression - free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. Ann Oncol. 2006; 17:1418-1423.
- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A y col. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a non randomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008; 112:2687-9.
- LeGouill S, Kroger N, Dhedin N, Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. Ann Oncol. 2012 Mar 22.
- Martin P, Smith M, Till B. Management of Mantle cell Lymphoma in elderly. Best Practice & Research Clinical Haematology. 25 (2012) 221-231.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. J Clin Oncol. 2012; 30 (suppl; abstr3).
- Jantunen E, Canals C, Attal M et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol. Apr 2011: 1-5.
- Kimura Y, Sato K, Imamura Y. Small cell variant of MCL is an indolent lymphoma characterized for BM involvement, splenomegaly and low Ki 67. Cancer Sci. 2011 Sep 102 (9)1734-41.
- Furtado M, Rule F. indolent Mantle cell lymphoma. Haematologica. 2011 96 (8)1086-1088.
- Sachanas S, Gerassimos D, Pangalis T. Combination of Rituximab- Clorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: highly effective regimen. Leuk-Lymph. 2011 mar 52 (3) 387-93.
- Wang ML, Rule S, Martin P etl. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2013;369:507-516.

Linfoma primario mediastinal (LPM)

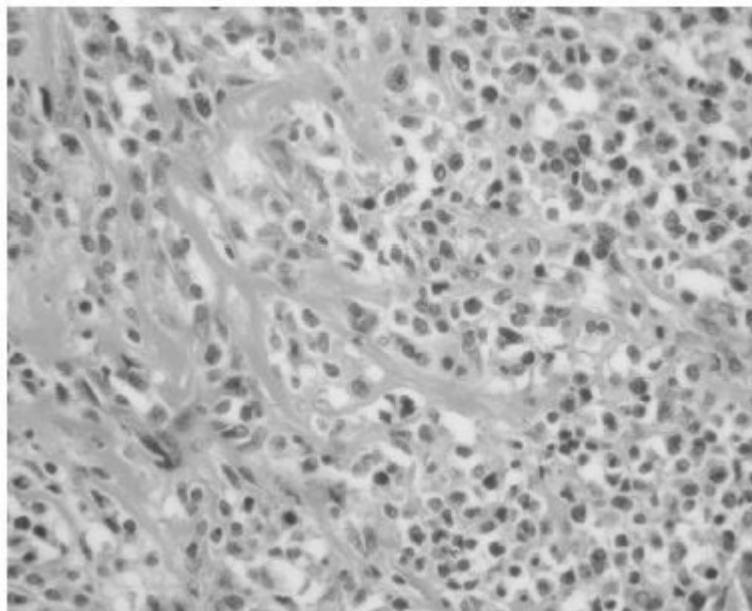


El LPM es un linfoma B de células grandes de origen tímico que constituye el 2%-5% de los linfomas no Hodgkin. Predomina en el sexo femenino, con una mediana de edad de 30 años. La presentación clínica más frecuente es la de una gran masa mediastinal y los síntomas en general derivan de la existencia de la misma. Dolor torácico, tos, pudiendo presentar signos de compresión de vena cava superior. En estos casos se observa edema facial, distensión de las venas del cuello, disnea, derrame pleural y se comprueba radiológicamente la presencia de una masa mediastinal. Puede infiltrar la pared torácica y las mamas; en ocasiones puede palparse una masa supraclavicular o supra esternal. Sólo 30% tienen síntomas B. Se considera estadio IV cuando presenta compromiso extra-torácico o compromiso pulmonar múltiple.

Figura 1. TAC de tórax



Figura 2. Imagen histológica de una biopsia de masa por toracotomía: Se observan células linfoides grandes rodeadas por áreas de fibrosis.



La expresión antigénica de las células malignas del LPM es:

Positiva para marcadores B: CD20, CD79a, CD19, PAX5, CD23+. Expresan factores de transcripción: BOB1, OCT2. No expresan antígenos HLA I ni sIg.

Tiene expresión débil de CD30. La expresión de la proteína MAL se observa en el 70%.

Características genéticas más relevantes: 9p+:75% de los casos. Tiene mutaciones en el gen supresor de señales de CK (SOCS1) y amplificación del c-Rel. Es posible que ganancias o amplificaciones del c-Rel contribuyan a la patogénesis del LPM.

Ausencia de rearrreglos bcl-2 y bcl-6.

Su firma génica es más parecida al LHc (linfoma de Hodgkin clásico), con activación constitutiva NFkB, ganancias 2p15(Rel) y 9p24(JAK2).

Estadificación:

- Historia clínica completa
- Biopsia incisional por toracotomía mínima. Inmunohistoquímica y citometría de flujo.
- Estudios de laboratorio: hemograma, VSG, glucemia, ionograma, urea, orina con sedimento, LDH, epatograma, uricemia, β_2 microglobulina (siempre es normal). Serología para hepatitis B y C, HIV.
- Imágenes: radiografía de Tórax. PET/TC.
- ECG, fracción de eyección ventricular izquierda en reposo (Eco Doppler color)
- Biopsia de médula ósea

Diagnóstico Diferencial

- Linfoma de Hodgkin: CD15+, CD 30++
- LPM: CD20+, CD 30 débil no homogéneo, sIg (-), CD 21(-)
- Linfoma linfoblástico es un linfoma T
- Otros linfomas B de células grandes (siempre expresan sIg)
- Carcinomas: son citoqueratinas positivos.

Linfomas de la zona gris

Son linfomas en los que se superponen características histológicas, biológicas y clínicas entre varios tipos de linfomas: LH y LNH. Existe en ocasiones la necesidad de distinguir el LPM de un linfoma de la zona gris mediastinal.

Linfoma de la zona gris: Hodgkin y LPM

- Usualmente tienen masa mediastinal.
- Hay presentaciones no mediastinales.
- Morfológicamente parece un LPM, tiene playas de células pleomórficas con estroma fibrótico denso, pero expresa CD15 y no CD20.
- Más frecuente en varones jóvenes y tiene un curso agresivo.
- Generalmente responden mejor al tratamiento de los LNH agresivos.
- Presentan mayor positividad a CD30 que los LPM.

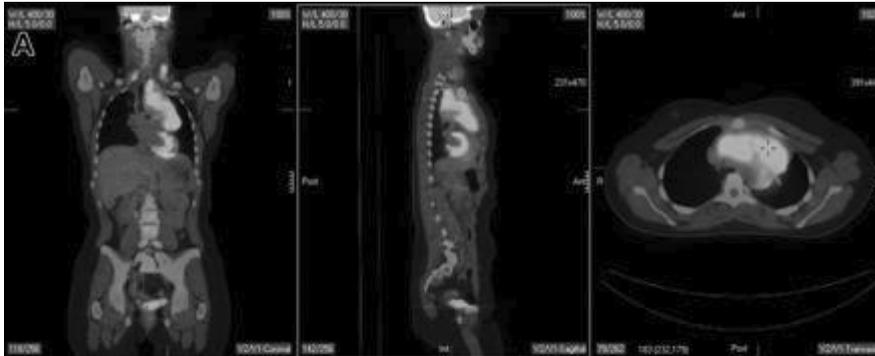
Tratamiento

El estándar de tratamiento es inmuno-quimioterapia con R-CHOP/21. También se emplean otros esquemas como el R-DA EPOCH. Este último esquema ha adquirido popularidad, porque disminuiría la necesidad de utilizar radioterapia en masas residuales (sobre todo considerando que la mayoría son mujeres jóvenes y que la radioterapia aumentaría el riesgo de cáncer de mama). Sin embargo, hay que considerar que es un régimen de infusión continua de 24 hs. durante cinco días, por catéter central y con una dosis acumulativa mayor de antraciclinas por lo que requiere experiencia del centro que lo usa.

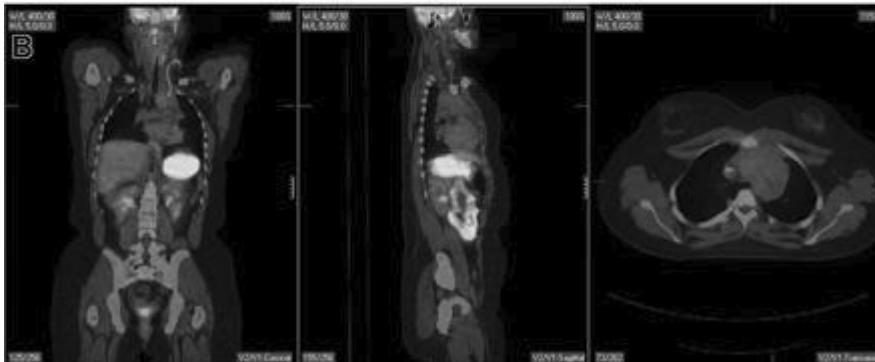
Masa residual (MR). Más del 50% de los enfermos con LPM tiene MR mediastinal la que es evaluada por un PET/TC de fin de tratamiento. Se considera que la masa es activa cuando es PET positiva.

La radioterapia local es empleada empíricamente en la MR, en algunos centros sólo se irradian las masas PET positivas, consideradas aquéllas que tienen un índice de Deauville de 4 o 5.

1



2



En las imágenes del PET inicial, se observa la masa PET positiva (1) y pos tratamiento (2) se observa una masa residual PET negativa.

Con rituximab + quimioterapia se obtiene una sobrevida a 5 años de alrededor del 90%.

Tratamiento de rescate

La mayoría de los pacientes que recaen, lo hacen 12-24 meses después de haber completado la primera línea de tratamiento. Cuando la recidiva ocurre dentro de los tres primeros meses se trata de un linfoma primario refractario y tiene muy mal pronóstico.

El tratamiento de rescate incluye diferentes combinaciones de quimioterapia como el ESHAP o el DHAP y el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH).

Para incluir un paciente en el proyecto de rescate con TACPH, se requiere indispensablemente la demostración histológica de la recaída mediante la biopsia de la masa sospechosa.

Dentro de los tratamientos de rescate actualmente se utilizan los inhibidores de punto de chequeo: pembrolizumab, nivolumab.

El pembrolizumab produce remisión en 40% de los LPM recaídos/refractarios, en un estudio del MSKCC. La efectividad de utilizar los inhibidores del PD1/PD1L como tratamiento puente antes del TACPH en el LPM recaído/refractario está siendo explorada en diferentes centros en Europa y USA.

En junio 2018 la FDA aprobó el empleo de anti PD1/PD1L en el LPM recaído /refractario.

Bibliografía

- Tartas NE. Tratamiento del linfoma primario de mediastino (LPM). ¿Algo diferente del R-CHOP? Hematología, Vol. 16 N° 3: 166-169. Septiembre-Diciembre, 2012,
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. JCO, 1993; 11: 2306-2313,
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. JCO, 2005; 23: 5027-5033.
- Rieger M, Österborg A, Pettengeli et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group Study. Ann Oncol. 2011; 22: 664-670.
- Dunleavy K et al. The addition of rituximab to dose adjusted (DA)EPOCH obviates the need for radiation in the treatment of primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL). A prospective study of 58 patients. Ann Oncol. 2008 suppl 4, abstract 043.
- Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017;130: 267-270.
- Lees C et al. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. Br J Haematol. 2019 Feb 10. doi: 10.1111/bjh.15778.
- Armand P et al. Pembrolizumab in patients with relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) data from the key note-013 and keynote 170 studies. Blood. 2018,132(suppl 1,)228.
- Aoki et al. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed / refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2015,5,372.

Linfoma de Burkitt



Introducción

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin B agresivo poco frecuente, caracterizado por la traslocación y desregulación del gen *MYC* localizado en el cromosoma 8. Se reconocen tres formas clínicas de linfoma Burkitt (LB): endémico (África), esporádico o no endémico y asociado a inmunodeficiencias. Aunque son histológicamente similares existen diferencias epidemiológicas, presentación clínica y características genéticas.

En la revisión de la clasificación hematolinfóide 2016 de WHO se proponen, también, tres entidades relacionadas: linfoma tipo Burkitt con aberración 11q, linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* y linfoma de células B de alto grado no especificado (NOS).

Epidemiología

Representa el 1% del total de los linfomas. La forma esporádica suele observarse en pacientes menores de 35 años con una edad media al diagnóstico de 30 años.

Presentación clínica

Los pacientes con LB suelen presentar masas tumorales de crecimiento rápido con frecuente evidencia clínica de síndrome de lisis tumoral espontánea.

Usualmente se presenta con enfermedad voluminosa, habitualmente abdominal con compromiso intestinal. Puede evidenciarse por ascitis, sangrado digestivo u obstrucción, o con signos clínicos similares a apendicitis o intususcepción. También puede comprometer testículo, mama, ovario, riñón, huesos de la cara, entre otros. El compromiso adenopático suele ser localizado. Puede comprometer médula ósea y sistema nervioso central en un 30% y 15% respectivamente.

Diagnóstico

La evaluación inicial debe incluir

- Presencia de síntomas B. Evaluación de estado funcional (PS).
- Examen físico con atención en áreas nodales, anillo de Waldeyer y tamaño de hígado/bazo.
- Laboratorio con hemograma completo, LDH, función renal, ácido úrico, ionograma, Ca, P, Mg, enzimas hepáticas. Test de embarazo en pacientes en edad fértil y serologías virales como HIV, VHC, VHB.
- Imágenes: TAC de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis, PET TC (en casos seleccionados y no se debe retrasar el inicio terapéutico por la realización de este), ecocardiograma, otros estudios según sitio afectado.
- Punción biopsia de médula ósea y punción lumbar.
- Se debe obtener una biopsia por escisión.
- Anatomía patológica con inmunohistoquímica: son células clásicamente monomorfas de tamaño mediano con núcleos redondos, múltiples nucleolos oscuros y citoplasma basófilo, vacuolas lipídicas citoplasmáticas prominentes, con frecuentes figuras mitóticas y fracción de células Ki-67 (MIB-1+) cercano al 100%.

Las células tumorales expresan IgM de superficie y cadena liviana usualmente kappa. Presenta marcadores asociado a linfocitos B (CD19, CD20, CD22, CD79 a), marcadores centros germinales (CD10, BCL6), HLA DR y CD43. Negativos para CD5, BCL2, Tdt y CD23. EBER y CD21 + en casos asociados a inmunodeficiencia y endémicos, en los casos esporádicos suele ser negativos.

- Perfil genético: asociado a traslocación del brazo largo del cromosoma 8 en el sitio oncogen *MYC* (8q24) y alguna de las tres localizaciones del gen de la Ig: t(8;14) gen de Ig pesada en aproximadamente el 80%, t(2;8) gen de Ig kappa en un 15%, t(8;22) Ig lambda en un 5%.

Los linfomas "doble o triple hit" que son los que presentan *MYC* asociado a *BCL2* y/o *BCL6* son clasificados como linfomas B de alto grado con traslación *MYC* asociado *BCL6* y/o *BCL2*.

Estadificación: se usa estadificación Ann Harbor.

Los factores de riesgo difieren según el grupo cooperativo de estudio, sin embargo, los factores habitualmente usados son la edad, PS, LDH y compromiso de SNC y médula ósea. En pacientes pediátricos usualmente se valora la masa abdominal y el grado de resección quirúrgica. Tanto en pacientes adultos como pediátricos es importante el PS, LDH y compromiso de médula ósea y/o SNC al diagnóstico.

Se puede clasificar en:

- Bajo riesgo: LDH normal, estadio I y masa abdominal totalmente resecada o masa única extra abdominal menor a 10 cm.
- Alto riesgo: LDH elevada, estadio I con masa abdominal o extra abdominal mayor a 10 cm o estadio II a IV.

Diagnóstico diferencial

	Características clínicas	Histología	Inmunofenotipo	Alteraciones genéticas
Linfoma de Burkitt	Más frecuente en niños y edad media, en hombres. Sitios extranodales. Masas voluminosas de crecimiento rápido.	Monomórfico, células de mediano tamaño, con nucleolos prominentes, imagen en cielo estrellado, fracción Ki 67 cercana al 100%	IgM +, marcadores pan B (CD20, 19, 22, 79a), CD10+, HLA DR +, CD43+, CD5-, BCL2-y CD23-	Traslocación del gen MYC que compromete a 1 brazo largo del cromosoma 8. Pueden ser t(8;14), t(2; 8), t(8; 22).
Linfoma difuso a células grandes B	Más frecuente en adultos, sitios nodales o extranodales, puede presentar masas voluminosas, usualmente localizado	Células grandes, nucleolo prominente y citoplasma basófilo. Ki 67 puede ser alto pero raro mayor a 90%.	Marcadores pan B CD20, CD19, CD 22, CD79a.	Alteraciones genéticas frecuentes, pero no una traslocación típica, puede tener traslocación que comprometa al gen MYC.
Linfoma linfoblástico T	Más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, compromiso mediastino frecuente.	Variable, pero puede presentar células de tamaño intermedio, nucleolo mediano y oval, cromatina dispersa y abundante citoplasma.	Tdt+ y marcadores T como CD7, CD3 de superficie y citoplasmático, expresión variable CD2, CD5, CD1a, CD4 y/o CD 8.	No presenta alteraciones citogenéticas típicas.
Linfoma del manto variante Blastoide	Edad media de la vida, más frecuente en hombres compromiso nodal y extranodal.	Células de mediano tamaño con cromatina dispersa, contorno nuclear irregular y escaso citoplasma.	IgM + e IgD + y marcadores pan B (CD20, 19, 22, 79a), CD5 + y FMC7. Ciclina D1+ en el 95 % de los casos.	Asociado a t(11;14)
Leucemia/ Linfoma linfoblástico B	Más en niños que adultos y frecuente presentación leucémica.	Morfología variable, células de intermedio tamaño, nucleolo mediano y oval, cromatina dispersa y abundante citoplasma	Ig de superficie negativas, Tdt +, CD45 +, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+.	No presenta alteraciones citogenéticas típicas.

Tratamiento

El LB requiere tratamiento urgente, usualmente con esquema poli quimioterápicos de corta duración e intensivo con tratamiento/profilaxis de SNC como así también se debe realizar prevención o tratamiento rápido y oportuno del síndrome de lisis tumoral.

Debido a la baja frecuencia de este linfoma no existen estudios randomizados controlados que comparen los distintos regímenes poli quimioterápicos. Sin embargo, las tasas de respuesta y supervivencia global a los 2 años se encuentran por arriba del 70% en los resultados de los distintos grupos de estudio.

Los regímenes quimioterápicos se pueden dividir de alta o baja intensidad:

- Alta intensidad: son regímenes similares a los utilizados en leucemia linfoblástica, estos presentan toxicidad hematológica grado III-IV. Se pueden considerar los siguientes esquemas:

R CODOX M +/- IVAC

R HyperCVAD

En pacientes pediátricos se utilizan regímenes similares a los utilizados para leucemia linfoblástica.

- Baja intensidad: presentan menor toxicidad hematológica con altas tasas de respuesta en grupos seleccionados. Se prefieren esquemas de infusión continua como da-EPOCH-R o variantes.

Consideraciones generales:

En pacientes frágiles o de bajo riesgo puede considerarse esquemas de baja intensidad.

Se sugiere inicio del rituximab luego del primer ciclo de quimioterapia con el fin de evitar síndrome de lisis tumoral.

La radioterapia no presenta un rol importante en estos pacientes salvo en casos seleccionado con afectación de sistema nervioso central.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no se considera como estándar de tratamiento.

Siempre se debe realizar profilaxis de compromiso de SNC debido a las altas tasas de recaída con triple terapia intratecal.

El uso de PET en estadificación debe considerarse en casos de masas residuales por TC.

En los casos de recaída, debido a baja frecuencia no existe regímenes de rescate estandarizados.

Seguimiento

Luego de obtenida la remisión completa se sugiere control con consulta clínica, examen físico y laboratorio cada 3 meses el primer año, posteriormente cada 6 meses el segundo año y luego anualmente. Tomografía computada cada 6 meses, durante los primeros dos años, luego radiografías y ecografía abdominal anual.

La mayor proporción de recaída se produce durante el primer año.

Régimen de quimioterapia Linfoma de Burkitt

R-CODOX-M/IVAC (Esquema Magrath)

Compuesto de 4 ciclos. Para iniciar cada ciclo se debe tener un recuento de neutrófilos absolutos >10007 microL y plaquetas >100.0007 microL.

R-CODOX-M (ciclo 1 y 3)

Rituximab 375 mg/m^2 día 1

Ciclofosfamida 800 mg/m^2 día 1

Ciclofosfamida 200 mg/m^2 día 2 a 5

Doxorrubicina 40 mg/m^2 EV bolo lento día 1

Vincristina 1.5 mg/m^2 (máximo 2 mg) día 1 y 8

Metotrexato:

- En pacientes $<$ de 65 años: 300 mg/m^2 EV como dosis de carga en 1 hora en el día 10, seguido de $2700/ \text{m}^2$ EV en 23 hs. Rescates de leucovorina a las 36 hs del inicio de la infusión de metotrexato.
- En pacientes $>$ de 65 años: 100 mg/m^2 EV como dosis de carga en 1hs en el día 10, seguido de $900/ \text{m}^2$ EV en 23hs. Rescates de leucovorina a las 36hs del inicio de la infusión de metotrexato

Iniciar GCSF 24 hs luego de iniciado los rescates de leucovorina y continuar hasta tener recuento de neutrófilos $>1000/ \text{microL}$.

Profilaxis intratecal (IT):

Citarabina IT 70 mg/m^2 día 1 y 3

Metotrexato IT 12 mg/m^2 día 15

Leucovorina 12 mg VO día 16 (24 hs luego del metotrexato IT)

R-IVAC (ciclo 2 y 4)

Rituximab 375 mg/m^2 día 1

Ifosfamida:

- En pacientes < de 65 años 1500 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uro protección
- En pacientes > de 65 años 1000 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uro protección

Etopósido 60 mg/m² EV día 1 a 5

Citarabina:

- En pacientes < de 65 años 2 gr/m² EV cada 12 hs días 1 y 2 (4 dosis totales)
- En pacientes > de 65 años 1 gr/m² EV cada 12 hs días 1 y 2 (4 dosis totales)

Iniciar GCSF 24 hs luego de finalizada la quimioterapia EV y continuar hasta tener recuento de neutrófilos >1000/microL.

Profilaxis IT:

Metotrexato IT 12 mg/m² día 5

Leucovorina 12 mg VO día 6 (24 hs luego del metotrexato IT)

HyperCVAD-R / ADMTX-HDARA C

Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

HyperCVAD Fase A (ciclos 1, 3, 5 y 7)

Ciclofosfamida 300 mg IV (en 3 hs) cada 12 hs día 1 a 3 (6 dosis totales)

Doxorrubicina 50 mg/m² EV día 4

Vincristina 1.4 mg/m² EV día 4 y 11

Dexametasona 40 mg EV o VO día 1 a 4 y 11 a 14

Mesma 600 mg/m² EV en infusión continua día 1 a 3

Peg-asparaginasa IV 2000 UI/m² (max 3750 UI) día 1

Profilaxis IT: metotrexato 12 mg, citarabina 100 mg día 2 y 7

GCSF desde el día 5 hasta tener recuento de neutrófilos >3000/microL

ADMTX-HDARA C Fase B (ciclos 2, 4, 6 y 8)

Metotrexato 1000 mg/m² día 1, 20% en 2 hs y 80% en 22 hs, EV infusión continua

Leucovorina 15 mg VO cada 6hs, 8 dosis (iniciar 24 hs de finalizado el MTX) y leucovorina 50 mg EV si nivel:

MTX > 20 microMol/L hora 0,

MTX > 1 microMol/L hora 24,

MTX > 0.1 microMol/L hora 48 de finalizado el MTX y hasta < 0.1 microMol/L

Citarabina 3000 mg/m² EV (en 2 hs) cada 12 hs día 2 y 4 (4 dosis totales)

Metilprednisolona 40 mg EV cada 12hs día 1 a 3

GCSF desde el día 4 hasta tener recuento de neutrófilos >3000/microL

R- daEPOCH (da: dosis ajustada)

Seis ciclos cada 21 días

Rituximab 375 mg/m² EV día 0 o 1

Doxorrubicina 10 mg/m² EV (infusión continua) día 1 a 4

Vincristina 0.4 mg/m² EV (infusión continua) día 1 a 4

Etopósido 50 mg/m² EV (infusión continua) día 1 a 4

Ciclofosfamida 750 mg/m² EV día 5 (en bolo)

Prednisona 60 mg/m² VO cada 12hs día 1 a 5

GCSF inicia día 6 hasta recuperación de recuento de neutrófilos > 1000/microL

A partir del ciclo 2, se ajusta dosis de CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBIBINA Y ETOPÓSIDO según nadir de neutrófilos y recuento de plaquetas:

Si nadir PMN > a 500/microL, aumentar dosis en un 20% en cada ciclo

Si nadir PMN < a 500/microL, mantener mismas dosis

Si nadir de PMN < a 500/microL en 3 oportunidades o plaquetas < a 25.000/microL, reducir dosis un 20% con respecto al ciclo precedente. Doxorrubicina y etopósido no se reducen por debajo de la dosis inicial.

Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375.
- Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156(6):744.
- Judith A. Ferry. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *The Oncologist*. 2006;11:375–383.
- Kristie A. Blum et al. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004;104:3009-3020.
- Lacasce V et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: Preserved Efficacy with Decreased Toxicity. *Leukemia & Lymphoma*. April 2004 Vol. 45 (4), pp. 761–767.
- Oosten LEM et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol*. (2018) 97:255–266.
- Kieron Dunleavy et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1915-25.
- Graham M Mead 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*. 15 September 2008, Vol 112, number 6.
- Deborah A. Thomas et al. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. April 1, 2006, Vol 106, Number 7.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2019.
- Vincent Ribrag et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Published online April 11, 2016. *The Lancet*. [Http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01317-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01317-3).
- Dieter Hoelzer et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-3879.

Linfoma gástrico



Introducción

Los linfomas gástricos habitualmente son linfomas no-Hodgkin de células B maduras siendo los más frecuentes el linfoma difuso de células grandes con o sin componente MALT y el linfoma de zona marginal de tipo MALT. Son poco frecuentes los linfomas foliculares, del manto, Burkitt, los de estirpe T y el linfoma de Hodgkin.

Linfoma Gástrico tipo MALT

El linfoma de la zona marginal tipo MALT constituye el 8 % de los LNH y más del 50 % se originan en el estómago.

Su pronóstico es excelente, con sobrevida prolongada y con una frecuencia de transformación histológica muy inferior al LNH folicular.

Fisiopatología y alteraciones genéticas

Producto de inflamación crónica secundaria a infección por *Helicobacter pylori* (HP) en el 92% de los casos, con proliferación inicial antígeno-dependiente.

La alteración genética característica es t(11;18) (q21;q21)/API2-MALT, y se asocia con estadíos avanzados, menor respuesta a la erradicación del HP, mayor frecuencia de recaída y de casos HP negativos.

Otras alteraciones: t(1;14) (p22;q32)/BCL10-IGH, t(14;18) (q32;q21)/IGH-MALT1 y t(3;14)(p13;q32) / *FOXP1-IGH*, trisomías de los cromosomas 3,12 o 18.

Histopatología

• Linfoma MALT

El origen se encuentra mediado por el HP que desencadena un fenómeno inflamatorio sostenido (gastritis por *Helicobacter*) con formación de folículos B y complejos linfoepiteliales.

El inmunofenotipo es el mismo que el de otros linfomas marginales, CD20+, CD5-, CD10-, destacándose la expresión de IgM con ausencia de IgD.

El mayor desafío en etapas tempranas es el diagnóstico diferencial con lesiones reactivas, en tanto cuando se instala el linfoma, el diagnóstico diferencial debe realizarse con otros linfomas B de bajo grado de agresividad histológica.

Diagnóstico y estadificación

- Detección de HP: biopsia, test del aire espirado con el método de la ureasa, y/o búsqueda del antígeno en materia fecal.
- Biopsias múltiples gástricas en techo, cuerpo y antro con coloraciones para detectar el HP.
- Ecoendoscopia: permite evaluar la profundidad de la lesión, presencia de ganglios regionales.
- TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis con especial atención al compromiso de órbita, anillo de Waldeyer y pulmón.
- Biopsia de médula ósea

Clasificación de Lugano

Estadío I Confinado a la pared del TGI (tracto gastrointestinal) – única o múltiple no contiguo

Estadío II Tumor que se extiende al abdomen desde el TGI

II1 compromiso ganglios locales

II2 compromiso de ganglios retroperitoneales

Estadío IIE Compromiso de serosa y órganos o tejidos adyacentes

Estadío IV Compromiso extranodal diseminado o ganglios supradiafragmáticos

Tratamiento

Linfoma MALT gástrico

Debe ser conservador y siempre con terapia de erradicación.

Terapia de erradicación de HP (Categoría 1)

Debe indicarse antes que cualquier tratamiento, incluso en pacientes HP negativos.

Cualquier terapia de erradicación es efectiva, pero se sugiere realizar varios intentos con diferentes esquemas antibióticos si se constata el fracaso terapéutico (resistencia del germen). El más efectivo es el esquema secuencial o concomitante, que permite una curación de la infección del 75 al 98% (luego de hasta 3 a 5 intentos).

Terapia triple basada en claritromicina: inhibidor de bomba de protones (IBP) con dos antibióticos: omeprazol (20 mg cada 12 hs), amoxicilina 1 g cada 12 hs o metronidazol 500 mg cada 12 hs y claritromicina 500 mg cada 12 hs o 1 g/día. (14 días)

Terapia secuencial o concomitante: amoxicilina 1 g cada 12 hs + IBP + bismuto 240 mg cada 12 hs por 5 días. Luego, claritromicina 500 mg cada 12 hs + tinidazol 500 mg cada 12 hs + bismuto 240 mg cada 12 hs + IBP x 5 días. (10-14 días)

Terapia triple basada en levofloxacina: IBP- amoxicilina 1 g c/12 hs y levofloxacina 500 mg x día (10-14 días)

Factores predictivos de pobre respuesta a la erradicación

- t(11;18)
- Infiltración profunda (serosa)
- Compromiso de órganos adyacentes
- Estadío III y IV

Respuesta al tratamiento erradicador

Se logra remisión histológica del 77,5% en EI-EII en 3 a 18 meses (promedio 5 meses), con una sobrevida a 5 años del 95 % y sobrevida libre de enfermedad (SLE) del 75%.

Luego de la erradicación, repetir endoscopia a los 3 meses si están sintomáticos, y puede esperarse 6 meses si están asintomáticos.

En pacientes asintomáticos, HP (-) y con persistencia del linfoma: repetir biopsia a los 3 a 6 meses. En pacientes sintomáticos y HP (+) intentar nuevo esquema de erradicación.

Pacientes sintomáticos y HP (-) con linfoma (+) por biopsia, pasan a: no respondedores a erradicación.

Tratamiento linfoma MALT no respondedores a erradicación o HP (-) o HP (+) con t(11;18)

EI y EII1: Radioterapia gástrica 30 Gy (C1)

Rituximab 375 mg/m² semanal 4 dosis (C1)

EII2 y EIV: R- Clorambucilo (C1)

R-COP (ciclofosfamida, vincristina, meprednisona) (C1)

Clorambucilo 6 mg/m²/día. Semanas 1-6, 9-10,13-14,17-18, 21-22

Rituximab 375 mg/m² días 1, 8, 15, 22, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154

Radioterapia: local, dosis 30 Gy, fraccionada en 4 semanas e incluye todo el lecho gástrico y duodenal (elimina poblaciones linfoides monoclonales y focos de alto grado). Toxicidad a largo plazo es infrecuente.

Tratamiento linfoma MALT recaído o resistente a 1ª línea

R-Bendamustina (C1)

R-CHOP (C1)

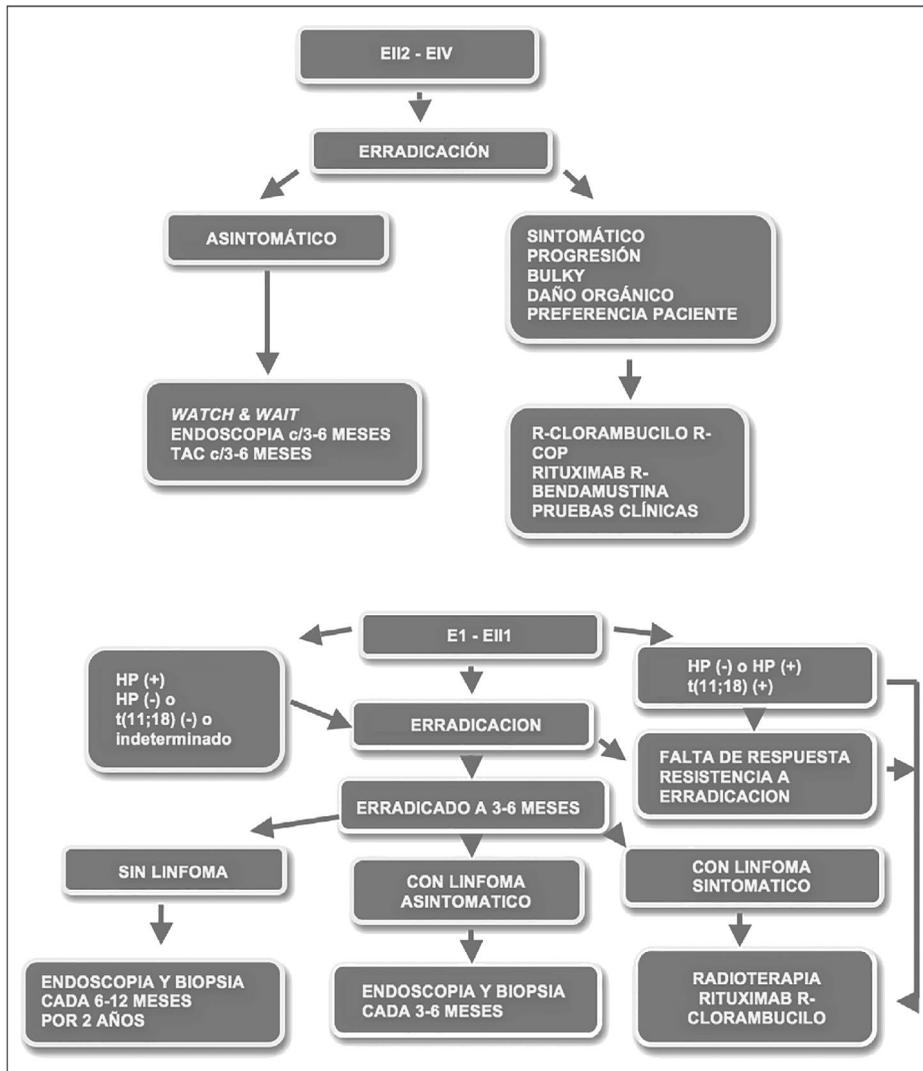
R-Lenalidomida (C1A)

R-Cladribine (C1B)

R-Fludarabina (C1B)

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (C1B)

Algoritmos terapéuticos en linfoma MALT gástrico



Seguimiento

Endoscopia con biopsias múltiples a los 3 y 6 meses durante 2 años. Luego anual.

Linfoma difuso de células Grandes B

Histopatología

Se presenta como múltiples úlceras o lesiones exofíticas invasivas (asociadas a pronóstico adverso). Además pueden originarse en linfomas de bajo grado. El fenotipo es semejante al encontrado en los LDGCB nodales (CD20+), y se realiza la subclasificación mediante los algoritmos de Hans y Choi en los que la expresión proteica (CD10, Bcl6 y MUM1) permiten sugerir el origen centrogerminal y post-germinal de los mismos, con implicancias pronósticas. El rearreglo del gen *BCL6* es más común en los LDCGB gástricos que en los nodales y, por el contrario, menos común el rearreglo del gen *BCL2*.

Tratamiento LDGCB gástrico

Generalmente son independientes del HP, por lo que tienen pobre respuesta o no responden al tratamiento erradicador.

Puede observarse alguna respuesta a la terapia erradicadora en aquellos linfomas localizados y que tengan componente MALT.

El tratamiento estándar, igual que en otros LDGCB, es R-CHOP, con respuesta global del 90% y SLE a 5 años del 75-80%.

El rol de la radioterapia continúa siendo controvertido y en general no ha aportado beneficios.

Bibliografía

- Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:5-11.
- Castro Ríos M, Slavutsky I. Estudio y manejo actual de los linfomas MALT gástricos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007; 37:55-66.
- Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J ClinOncol*. 2005 Aug 1;23(22):5061-6.
- Hee Sang Hwang, Dok Hyun Yoon, Cheolwon Suh, Chan-Sik Park, Jooryung Huh. Prognostic value of immunohistochemical algorithms in gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res*. 2013 Dec; 48(4): 266-273.
- Akiko Miyagi Maeshima, Taniguchi, Toyoda et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol*. 2016 Jul 27. [Epub ahead of print].
- Hans, Weisenburger, Greiner, Gascoyne, Jan Delabie, Ott, Müller-Hermelink, Elias Campo, Elaine Jaffe et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 103:275-282.
- Choi W, Weisenburger D, Greiner T, Piris M, Hans C et al. A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(17):5494-502.
- Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012 Apr; 61(4):507-13.
- Zullo A, Hassan C, Cristofari F. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb; 8(2):105-10.
- Park JB, Koo JS. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21; 20 (11):2751-9.
- Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (6): 44-48.
- Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J ClinOncol*. 2005; 23:1979-1983.
- Zucca E, Conconi A et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J ClinOncol*. 2013; 31:565-572.
- Emanuele Zucca, Franco Cavalli y col. Chlorambucil Plus Rituximab Produces Better Event-Free Survival in Comparison with Chlorambucil Alone in the Treatment of MALT Lymphoma: 5-Year Analysis of the 2-Arms Part of the IELSG-19 Randomized Study.
- Ferreri AJ, Govi S, Raderer M et al. *Helicobacter pylori* eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. *Blood*. 2012; 120:3858-3860.

Linfoma marginal esplénico



• Definición

Linfoma B de comportamiento indolente, que compromete bazo, médula ósea y frecuentemente sangre periférica.

• Epidemiología

Infrecuente. Representa <2% de los linfomas. Predomina en raza blanca, sexo masculino y >70 años.

• Sitios de compromiso

Bazo y ganglios del hilio esplénico. Frecuente compromiso de médula ósea y sangre periférica. Infrecuente compromiso hepático y de ganglios linfáticos

• Características clínicas

- ✓ Esplenomegalia
- ✓ Citopenias por hiperesplenismo y/o infiltración medular. Ocasionalmente anemia y trombocitopenia autoinmune.
- ✓ Presencia de linfocitos vellosos en sangre periférica.
- ✓ Un tercio de los pacientes presentan proteína monoclonal.
- ✓ Frecuente asociación con hepatitis C
- ✓ Infrecuente: linfadenopatía e infiltración extranodal

• Anatomía patológica

El linfoma primario esplénico es el confinado al bazo y los ganglios de hilio. El cuadro histológico dependerá del tiempo evolutivo de la enfermedad. Se caracteriza por un infiltrado micronodular, con incremento de pulpa blanca. Los folículos presentan una clásica apariencia bifásica constituida en el centro por células linfoides pequeñas con núcleo redondeado y citoplasma escaso, y en la zona marginal los núcleos son irregularmente redondeados con citoplasma claro, alternando células de mayor diámetro de tipo blastos esparcidos. La pulpa roja es comprometida por proliferación con patrón micronodular. La médula ósea se halla afectada por células semejantes a las descritas, con patrón nodular e intrasinusoidal lineal.

En el diagnóstico diferencial deben incluirse otros linfomas B de células pequeñas y en especial el linfoma B de linfocitos pequeños difuso de la pulpa roja, que infiltra la médula ósea con el característico patrón intrasinusoidal lineal y en sangre periférica se hallan linfocitos vellosos.

• Inmunofenotipo: inespecífico. Realizar inmunohistoquímica y CMF para excluir otras entidades.

- ✓ Positivo: CD20, CD79a, sIgM (CMF) BCL2. Variable Ig D con expresión parcial de DBA44
- ✓ Negativo: CD10, CD23, CD5, CD 103 (CMF), ciclina D1 y BCL6. Ki67 bajo (<5%)

• Genética: carece de translocaciones específicas. 30% delección 7q.

Estudios genómicos:

mutaciones *NOTCH* 40% (menor sobrevida), mutaciones *KLF2* 20-40% (no específica,; asociada a peor pronóstico), mutaciones *NF-κB* 35%, mutación somática del gen *IgVH* 30%. La alteración génica y expresión de P53 es baja y su sobre-expresión se correlaciona con transformación a linfoma B de células grandes.

• Estadificación

- ✓ Historia clínica completa
- ✓ Laboratorio completo. PEF sérico y urinario. Prueba de Coombs directa. Crioglobulinas
- ✓ Serologías virales (hepatitis C y B)
- ✓ Histopatología de esplenectomía
- ✓ Biopsia de médula ósea
- ✓ Tomografía computada con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis
- ✓ PET/TC opcional

• Factores pronósticos:

- Propuestos por Intergrupo Italiano de Linfoma: 309 pts. 3 variables adversas: Hb< 12 g/dL, aumento de LDH, albúmina <3.5 g/dL
 - ✓ Bajo riesgo (41%): sin factor adverso. SG causa específica (5 años): 88%

- ✓ Intermedio (34%): 1 factor adverso. SG causa específica (5 años): 73%
- ✓ Alto riesgo (25%). ≥ 2 factores adversos. SG causa específica (5 años): 50%
- Grupo Internacional de Estudio de Linfoma Marginal: 593 pts. 4 variables: Hb < 9.5 g/dL, rto de plaquetas $< 80 \times 10^9/L$, aumento LDH, adenopatía extrahilio esplénico
 - ✓ Bajo riesgo (36%): sin factor adverso. SG causa específica (5 años): 95%
 - ✓ Intermedio (56%): 1-2 factor adverso. SG causa específica (5 años): 87%
 - ✓ Alto riesgo (8%). ≥ 3 factores adversos. SG causa específica (5 años): 68%

• Recomendación terapéutica

- Opciones de tratamiento
 - ✓ Sin criterio de tratamiento → OBSERVAR
 - ✓ Con criterio de tratamiento → TRATAR
- Cuando tratar?
 - ✓ Esplenomegalia sintomática
 - ✓ Citopenias
 - ✓ Síntomas sistémicos
 - ✓ Enfermedad nodal progresiva
- Cómo tratar?

Esplenectomía:

- ✓ Esplenomegalia sintomática y/o citopenias por secuestro.
- ✓ Permite certificar diagnóstico
- ✓ Complicaciones peri-operatorias: disfunción pulmonar, TVP, trombosis portal, hemorragia
- ✓ Complicaciones a largo plazo: infección por bacterias encapsuladas (vacuna antineumo y antinefingococo 2 semanas previas a esplenectomía). Riesgo de muerte por infección 5%
- ✓ Sobrevida global (5 años): 70-80%
- ✓ No recomendado en pacientes añosos, frágiles o con enfermedad diseminada

Rituximab:

- ✓ Dosis: 375 mg/m² semanal por 6 semanas
- ✓ Iguales indicaciones que esplenectomía
- ✓ Menos traumática que esplenectomía
- ✓ En pacientes frágiles o con CI para cirugía
- ✓ Similar sobrevida global

R-Quimioterapia:

- ✓ Pacientes con enfermedad diseminada, síntomas sistémicos y/o transformación
- ✓ Mayor toxicidad
- ✓ Opciones: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina

Tratamiento antiviral:

- ✓ Asociado a regresión de tumor en alto porcentaje de pacientes
- ✓ En linfoma asociado a HCV que no requiera citorreducción inmediata

Rituximab mantenimiento:

- ✓ Se sugiere luego de tratamiento con rituximab. Mejora tasa de RC y sobrevida libre de progresión (7 años: 75 vs 39% con o sin R respectivamente)

Bibliografía

- Liu L, Wang H, Chen Y, Rustveld L, Liu G, Du XL. Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(7):1380-1386.
- Fresquet V, Robles EF, Parker A et al. High-throughput sequencing analysis of the chromosome 7q32 deletion reveals IRF5 as a potential tumour suppressor in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 158(6): 712-726.
- Labouyrie E et al. *Mod Pathol*. 1997; 10:1015-1020.
- Kiel MJ, Velusamy T, Betz BL et al. Whole genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma. *J Exp Med*. 2012; 209(9):1553-1565.
- Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(18):4174-4183.
- Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N et al; Interguppo Italiano Linfomi. Splenic marginal Zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006; 107(12):4643-4649.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. Validation of the simplified prognostic score for splenic marginal zone lymphoma of the Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(11): 2640-2642.
- Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013; 24(4):857-877.
- Tarella C, Arcaini L, Baldini L et al. Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation guidelines for the management of indolent, non follicular B-cell lymphoma (marginal zone, lymphoplasmacytic, and small lymphocytic lymphoma). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(2):75-85.
- Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E et al. Outcomes in patients with splenic marginal Zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006; 107(1):125-135.
- Olszewski AJ. Survival outcomes with and without splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Am J Hematol*. 2012; 87(11):E119-E122.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. Treatment of splenic marginal zone Lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist*. 2013; 18(2):190-197.
- NCCN guidelines, versión 4.2018.
- Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. *ASH Education Book 2017*; 2017 (1): 371-378.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Maria K, Angelopoulou MK et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2018; (31): 65-72.

Linfomas primarios del sistema nervioso central



Definición

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) compromete exclusivamente al parénquima cerebral, compartimento ocular, nervios craneales, leptomeninges o a la cuerda espinal.

Histopatología e inmunohistoquímica

La mayoría de los LPSNC son linfomas difusos de células grandes B (LDCG B). Proliferan células grandes de tipo inmunoblastos y centroblastos, con tendencia al crecimiento perivascular, y presencia frecuente de hemorragia y necrosis.

Un gran número de muestras tienen cambios debidos a la terapéutica previa a la biopsia, con marcada apoptosis y en ocasiones desaparición de las células neoplásicas.

En los pacientes inmunocompetentes el comportamiento agresivo se correlaciona con el patrón ABC (células B activadas). Con menor frecuencia se presentan otros subtipos histológicos como el linfoma de Burkitt, el linfoma B intravascular o el linfoma T periférico. Son muy raros los linfomas de bajo grado de agresividad histológica.

Epidemiología

Representa menos del 1% de los LNH y aproximadamente el 2% de los tumores cerebrales y su incidencia está aumentando en mayores de 65 años. El factor de riesgo más importante para su desarrollo es la existencia de estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida.

Características clínicas

El hemisferio cerebral se encuentra comprometido en el 90% de los casos y es multifocal en el 50% de los enfermos. Otras localizaciones menos frecuentes son el tálamo y los ganglios basales, el cuerpo caloso, la región ventricular y el cerebelo. Aproximadamente el 20% de los casos se presenta con infiltración ocular. Es raro el compromiso inicial de los nervios craneales y la cuerda espinal.

Los síntomas neurológicos dependen de la localización neuroanatómica y son por orden de frecuencia: déficits motores o cognitivos, síntomas visuales o convulsiones. El compromiso leptomeníngeo exclusivo es asintomático habitualmente.

Diagnóstico y estadificación

- Examen clínico
- Laboratorio: glucemia, urea, creatinina y tasa de filtración glomerular, ionograma, uricemia, orina con sedimento, LDH, hepatograma completo, proteinograma electroforético y Beta 2 microglobulina. Serologías virales: HIV, hepatitis B y C.
- Resonancia magnética (RM) con gadolinio es el estudio de elección tanto para diagnóstico como para valoración de la respuesta al tratamiento.
- Biopsia estereotáxica (previa a la eventual administración de corticoides)
- Examen oftalmológico: lámpara de hendidura, tomografía óptica o angiografía con fluorescencia.
- Punción lumbar consulta con neurocirugía en casos con compromiso de fosa posterior) y examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) para estudios bioquímicos, citológicos y fenotípicos por citometría de flujo.
- En las localizaciones oculares se sugiere vitrectomía y examen citológico-fenotípico del líquido.
- Tomografía axial computada (TAC) con contraste endovenoso, corporal total.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): para descartar enfermedad en otras localizaciones
- Biopsia de médula ósea puede reservarse a pacientes con compromiso más allá del sistema nervioso.
- Examen testicular (clínico y ecográfico)
- Evaluación neuro-psicológica

Pronóstico

Puntuación para pronóstico del IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group)

- Edad > 60 años - Estado funcional >1 - LDH elevada - Aumento de las proteínas en el LCR - Compromiso profundo del encéfalo

- Grupos de riesgo:
- Bajo (0 a 1 factor)
- Intermedio (2-3)
- Alto (4-5)

Tratamiento en pacientes inmunocompetentes con LPSNC agresivos

Gráficos 1-2 / Cuadros 1 a 3.

La poliquimioterapia que incorpora las altas dosis de metotrexato es considerado el estándar de tratamiento (infusión rápida en 2-4hs) para adecuada concentración en LCR).

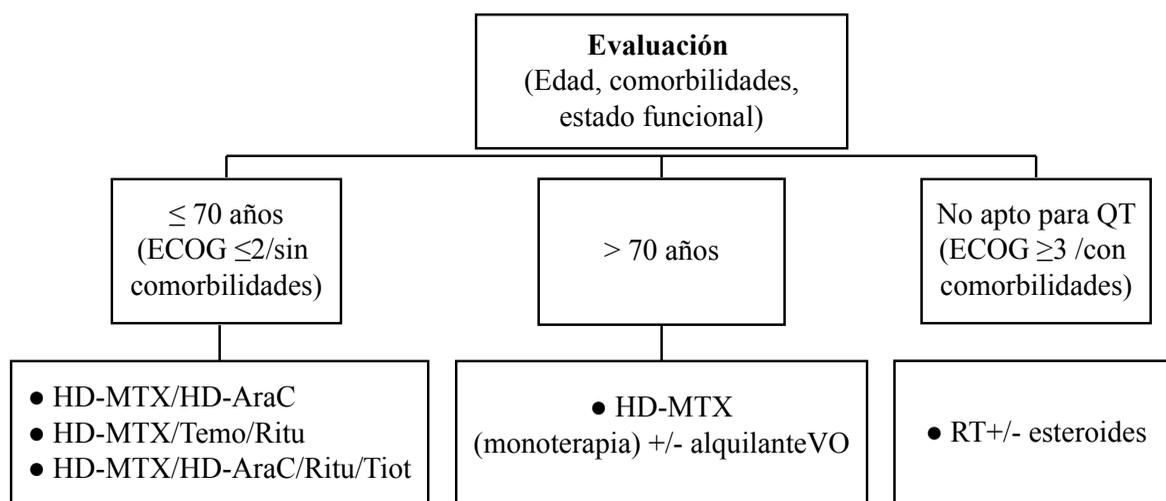
El agregado de HD ARAC, rituximab y tiotepa ha demostrado ventajas en sobrevida global.

Otros regímenes de inducción han sido utilizados en estudios no randomizados, con resultados prometedores.

Las distintas opciones de quimioterapia que se presentan en los gráficos 1 y 2 para pacientes \leq de 70 años pueden seleccionarse de acuerdo a criterios propios de cada centro (preferencias, familiaridad, accesibilidad, disponibilidad, etc.).

Para casos de estirpe T, en los que se excluye el rituximab del plan terapéutico, la respuesta a la quimioterapia en altas dosis es similar a la de los linfomas B.

Gráfico 1. Tratamiento de inducción



QT: Quimioterapia en dosis altas

HD-MTX/HD-AraC: metotrexato y citarabina en altas dosis (ver Cuadro 1)

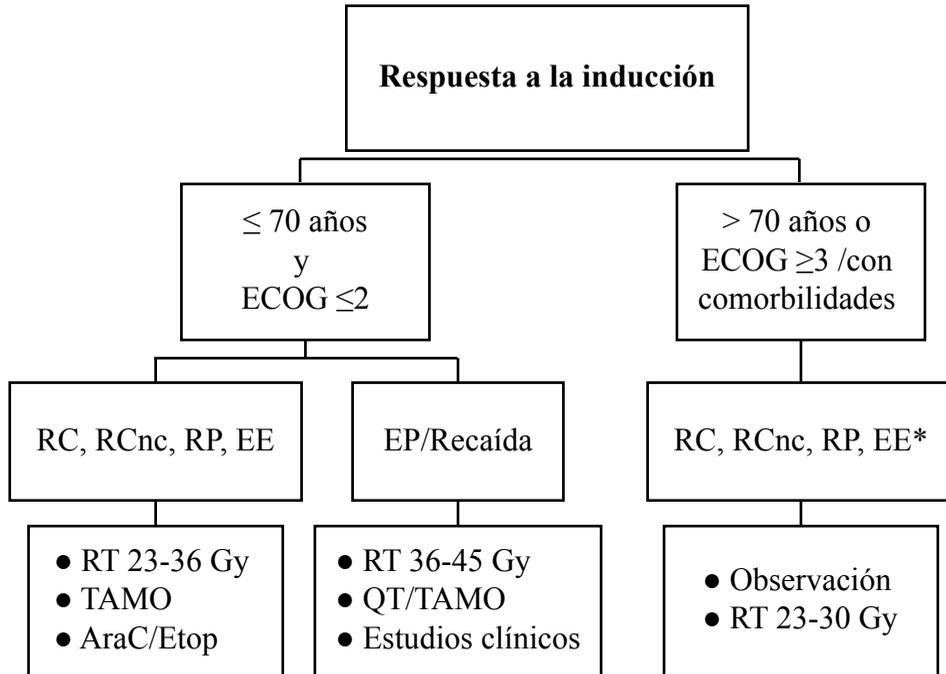
HD-MTX/Temo/Ritu: metotrexato, temozolomida y rituximab (ver Cuadro 2)

HD-MTX/HD-AraC/Ritu/Tiot: metotrexato, citarabina, rituximab, tiotepa (ver Cuadro 3)

HD-MTX monoterapia: metotrexato 3,5 g/m² día 1(ciclos cada 21-28 días, cuatro en total)

RT: radioterapia craneal total (incluye los 2/3 posteriores de los globos oculares), 36-45 Gy

Gráfico 2. Tratamiento de consolidación o de rescate según respuesta inicial



RC, RCnc, RP, EE, EP: respuesta completa, respuesta completa no confirmada, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva (según IW)

TAMO: trasplante autólogo de médula ósea

QT: quimioterapia en dosis altas

RT: radioterapia craneal total. Incluye globos oculares y se inicia 3 semanas después de la QT

AraC/Etop: citarabina y etopósido (ver Cuadro 2)

**Pacientes con EP/recaída son candidatos para recibir terapia paliativa y de sostén*

En resumen, los regímenes basados en HD MTX en combinación con HD-Arac son recomendados como tratamiento de inducción siempre que sea posible. Las HD-MTX deben ser consideradas también en ancianos. El uso de radioterapia como consolidación luego de regímenes con HD-MTX es todavía comúnmente aplicada en jóvenes y generalmente evitada en pacientes mayores a 60 años, sobre todo en aquellos que lograron RC, por el mayor riesgo de neurotoxicidad.

La consolidación con TAMO puede ser considerada una alternativa a la radioterapia en aquellos pacientes que sean candidatos. Los resultados del primer trabajo randomizado que compara RDT vs TAMO ha sido publicado recientemente. EL IELSG32 reportó una diferencia no significativa en PFS y OS en un análisis a dos años.

Seguimiento

RNM a los 2 meses de terminado el tratamiento

Cada 3-4 meses durante los primeros dos años debe realizarse RNM, ya que la detección temprana en la recaída permite mejor abordaje.

Cuadro 1- Metotrexato y citarabina. Estudio IELSG #20

Agentes	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5 g/m2 en 500ml de dx 5%	día 1 (EV, 20% en 15 min, resto en 3hs)
Leucovorina	50 mg a las 24 hs del inicio del metotrexato	EV cada 6hs (3 dosis) luego 15mg VO cada 6hs (6 dosis)
Citarabina	2 g/m2 en 500 ml de Dx5%	Días 2 y 3 (cada 12hs infusión EV 3hs)

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos

Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastrim 300mcg día desde día 6

Cuadro 2- Inmunoquimioterapia. CALGB 50202

Agentes	Dosis	Administración
Inducción		
metotrexato	8 g/m ²	Día 1 EV 4 hs cada 2 semanas por 7 dosis
Leucovorina	100 mg/m ²	Día 2 (EV cada 6 hs) Hasta MTX sérico <0.05 nM
Rituximab	375 mg/m ²	Día 3 (EV cada 7 días) 6 dosis
temozolamida	150 mg/m ²	Días 7 a 11 VO por 4 meses
Consolidación		
Etopósido	5 mg/kg	Días 1 a 4 (EV) c/12 hs por 8 dosis
Citarabina	2 g/m ²	Días 1 a 4 (EV en 2 hs) c/12 hs por 8 dosis

Hidratación y alcalinización (diuresis >100 mL/h y ph urinario >7)

Colirio con esteroides por

Filgrastim 300 mcg desde el día 14

Profilaxis antimicrobiana(para bacterias,virus, hongos y Pneumocystis)

Cuadro 3- Inmunoquimioterapia en inducción. MATRix (Rama C)

Agente	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5 g/m ² en 500ml Dx5%	Día 1 (20% en 15 min, el resto 3hs)
Leucovorina	50 mg a las 24 hs	EV cada 6 hs. (3 dosis). Luego 15 mg vía oral cada 6 hs (6 dosis)
Citarabina	2 g/m ²	Días 2 y 3 (cada 12 hs, en infusión EV de 3 horas)
Rituximab	375 mg/m ²	Días -5 y 0
Tiotepa	30 mg/m ² en 500 mL Dx5%	Día 4 (infusión EV en 30 minutos)

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos

Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastim 300 mcg día desde día 6

Algunas situaciones especiales

En los casos infrecuentes de LPSNC con histología indolente el tratamiento de elección es la RT en campo comprometido, mientras que en aquellos con localización primaria intraocular se prefiere la asociación de altas dosis de MTX y RT ocular.

En el LPSNC asociado a infección por VIH es efectiva y segura la combinación del tratamiento anti-retroviral con las altas dosis de MTX en la inducción, sin incluir RT craneana.

Bibliografía

- Camilleri-Broët S1, Crinière E, Broët P et al. Uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):190-6
- Elaine S, Jaffe MD et al. *Hematopathology*. 2011.
- Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN et al. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013; 122: 2318-2330.
- Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP et al. Primary CNS lymphoma of T cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS collaborative group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2233-2239.
- Ferreri AJ. How I Treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 510-522.
- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al. Diagnosis and treatment of primary SNC lymphoma in immunocompetent patients. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e322-332.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic Scoring System for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21:266-271.
- Abrey LE, Batchelor T, Ferreri A et al. Report of an International Workshop to standarize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5034-5043.
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNC lymphoma: a randomised phase II trial. *Lancet*. 2009; 374: 1512-1520.
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al. Intensive chemotehrapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3061-3068.
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*. 2016. Published Online April 6, 2016
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole brian radiotherapy or autologous stem cell transplantation as consolidation strategies after high dose methotrexate based chemoinmunotherapy in patiants with primary CNS lymphoma: results of the second randomization of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*. 2017; 4:510-23..

Linfoma de órbita y anexos



Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Introducción

La localización extranodal en órbita y anexos comprende a los linfomas originados en conjuntiva, párpados, glándulas lagrimales y tejido retro-ocular.

Representan el 2 al 5% de los linfomas extranodales y el 8 al 11% de los tumores de órbita.

Deben diferenciarse de los linfomas intraoculares (coroides, retina, nervio óptico), que son linfomas primarios del sistema nervioso central, y presentan un curso clínico diferente.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico diferencial con cuadros inflamatorios y benignos debe realizarse biopsia con estudio inmuno-histoquímico.

Anatomía patológica

El subtipo más frecuente es el linfoma de la zona marginal (60 a 75%) relacionado a la infección por *Chlamidia psittaci*.

Sigue en frecuencia el linfoma folicular y el linfoma difuso B de células grandes. Se reportan además, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma del manto, linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico.

En niños y pacientes infectados con HIV suele verse con mayor frecuencia linfomas B de alto grado (LDB-CG y linfoma de Burkitt).

La morfología, el inmunofenotipo y la patente genética son semejantes a los observados en otros sitios, aunque algunas alteraciones citogenéticas son más específicas.

El diagnóstico diferencial debe realizarse entre el grupo de linfomas de baja agresividad histológica.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de los linfomas de células pequeñas

Neoplasia	slg;cIg	CD5	CD10	CD2	CD43	Cicli- naD1	BCL6	IGV gene regió	Anormalidad genétic
LF	+; -	-	+/-	-/+	-	-	+	Mutada	t(14,18) BCL2 R
LCM	+; -	+	-	-	+	+	-	70% no muta- da 30% mutada	t(11,14) CC- ND1R
LZMN/E	+; +/-	-	-	-/+	-/+	-	-	Mutada	Trisomía 3 t(11;18) (Extranodal)
LLC/LLP	+; -/+	+	-	+	+	-	-	50% no mutada 50% mutada	Trisomía 12; del 13q
LLPc	+; +	-	-	-	-/+	-	-	Mutada	
LEZM	+; -/+	-	-	-	-	-	-	50% mutada 50% no mutada	del 3q31-32d

LF: linfoma folicular, LCM: linfoma de células del manto, LZMN/E: linfoma de la zona marginal nodal y extranodal, LLC/LLP: leucemia linfática crónica / linfoma de linfocitos pequeños, LLPc: linfoma linfoplasmo- cítico, LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal, sIg;cIg: inmunoglobulina de superficie / inmunoglobulina citoplasmática, IGV: región variable de la inmunoglobulina.

Molecular y citogenético

1. Linfoma MALT ocular

La trisomía 3 se ve en el 68% de los casos con sobreexpresión de FoxP1. Puede haber pérdida del 6q o

ganancia del 6p. En otros casos puede observarse trisomía 18, t(11;18)(q21;q21) (*API2/MALT1*), t(14;18)(q32;q21) (*IgH/MALT1*) entre los más frecuentes. Todos implican la activación de la vía NFκB.

2. Otros subtipos de linfomas.

En las presentaciones de LCM, LLBp o LF, los hallazgos son los característicos de estas entidades.

Etiopatogenia

En la patogenia de los linfomas MALT está bien establecido el rol de la estimulación antigénica crónica. En relación a los linfomas de órbita se describe la infección por *Clamidia psittaci* y su rol como agente de conjuntivitis crónica. Su detección es muy variable entre diferentes países y aún entre diferentes regiones. Se desconocen estadísticas de nuestro país.

Clamidia psittaci. Métodos diagnósticos

- En tejido: IHQ. Ac contra lipopolisacárido
- En tejido: PCR para detectar DNA (estos 2 en 80%)
- DNA bacteriano en sangre positivo en 40%- 79%

La necesidad de realizar la detección de la *Clamidia psittaci* también es incierta ya que se ha reportado que algunos pacientes negativos para la clamidia también han respondido a los antibióticos. El estudio serológico es de utilidad limitada en zonas geográficas endémicas como nuestro país.

Cuadro clínico

Mayor incidencia en la quinta y sexta década de la vida. El 10 a 15% es bilateral de inicio. El compromiso puede afectar:

- Órbita 40-50%
- Conjuntiva 20-40%
- Glándula lagrimales 10-15%
- Párpado 10%

Debido a su curso indolente y a la poca especificidad de los síntomas, es habitual que transcurra un lapso prolongado hasta el diagnóstico: 3 a 60 meses.

Los síntomas iniciales dependen de su localización.

- En tejidos retrooculares y músculos orbitarios: tumoración orbitaria indolora, proptosis, desplazamiento del globo ocular, diplopía.
- En conjuntiva: presencia de tejido de color rosado, que si adquiere gran tamaño produce disminución de la hendidura palpebral
- En el párpado: ptosis, edema y aparición de nódulos.
- No es habitual la disminución de la agudeza visual.

Estadificación

A los métodos habituales debe sumarse TAC Y RNM para examen de órbitas y encéfalo. Las lesiones generalmente son densas, homogéneas y con escaso realce. Desplazan más que infiltran. Si infiltra el globo ocular o erosiona el hueso hay que sospechar un linfoma de células grandes.

El PET tiene una baja sensibilidad para la enfermedad localizada (27%). Para detección de lesiones ocultas la sensibilidad del PET vs TC fue de 86% vs 72%.

Aproximadamente el 50% de las lesiones distantes captan en el PET, pero aún se necesitan más estudios para justificar la recomendación de su uso.

La mayoría de los pacientes al diagnóstico presentan estadios localizados I o IIE.

Entre 85 - 90% se presentan en estadio I. Se pueden observar adenopatías en 5%, y 10-15% se presentan en estadio IV. La MO se encuentra comprometida en el 5% de los pacientes.

Es infrecuente la presencia de síntomas B, LDH o β_2 elevada. Los pacientes con compromiso bilateral, ganglionar o extranodal en algunas series han demostrado que tienen peor evolución.

Clasificación TNM simplificada (grupo canadiense)

Tabla 1. Estadios

Grupo	Sitios comprometidos	SVLE a 10 años
Grupo 0	compromiso unilateral y sin ganglios ni otro sitio extranodal	75%
Grupo 1	compromiso bilateral o unilateral, con ganglios y/o compromiso extranodal	50%
Grupo 2	compromiso bilateral y compromiso de ganglios y/o extranodal	<5%

Tratamiento linfoma MALT órbita

El objetivo del tratamiento es la curación con preservación de la integridad anatómica de la órbita y de la visión. No hay estudios comparativos prospectivos de los tratamientos disponibles. Estos incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia con monodrogas o poliquimioterapia, anticuerpos monoclonales y antibióticos.

1. Radioterapia

En dosis de 20 a 30 Gy permite obtener buena respuesta en tumores pequeños de conjuntiva

En los linfomas superficiales de conjuntiva, párpados y lagrimales se sugiere electrón beam con dispositivos que protegen la lente para evitar cataratas. En los linfomas retro-oculares estaría indicada la radioterapia de fotones. Es fundamental el consenso con el radioterapeuta. Tratamiento radiante: control local 85 a 100%; balancear con toxicidades y recurrencia a distancia del 10-25% a los 10 años. Se puede considerar la radioterapia en casos de recaídas si la modalidad inicial fue quimioterapia.

Las secuelas descritas son la aparición de cataratas, queratitis y síndrome sicca.

2. Inmunoterapia

Rituximab como agente único ha demostrado ser eficaz, siendo la respuesta de corta duración. Como agente único RG de 50 a 87% pero una duración media menor de 1 año.

3. Terapia combinada

La combinación de rituximab con clorambucilo es efectiva y ha demostrado disminuir la tasa de recaídas. Considerarse en primera línea.

Clorambucilo 0,1mg/kg día 1-15 + rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis por cuatro meses y mantenimiento rituximab mensual por 4 dosis.

También se puede considerar rituximab + CVP.

4. Antibioticoterapia

La asociación con la *Clamydia psittaci* no está claramente establecida en nuestro país, por lo que no se pueden dar recomendaciones firmes.

Los esquemas antibióticos utilizados en otros países se basan en doxaciiclina o también claritromicina. Se han reportado respuestas globales de 45-50%.

Bibliografía

- Stefanovic A and Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*, 2009; 114: 501–510.
- Rath S, Connors J, Dolman P et al. Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM- based Staging System (7th edition) and Ann Arbor Classification for Predicting Outcome in Ocular Adnexal Lymphoma. *Orbit*, 2014; 33(1): 23–28
- Ferry J et al. *Am J Surg Pathol*.31:170-184 2007 Medeiros L, Harris N. *Am J SurgPathol*. 13:459- 471 1989
- Karadeniz C et al. *MedPediater Oncol*. 1991; 19:204-207.
- Weisenthal R et al *Ophthalmology* 1995; 102:129-134
- Elaine S. Jaffe, MD et al. *Hematopathology*. 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
- Rderer, Kiesewetter, Ferreri. Clinicopathological Characteristics and Treatment of Marginal Zone Lymphoma of Mucosa –Associated Lymphoma Tissue (MALT Lymphoma). *Cancer J Clin* 2016;66:152-171.
- Decaudin, Cremoux. Ocular adnexal lymphoma a review of clinicopathological features and treatment options. *Blood* 2006; 108: 1451-1460
- Dragovsky M, Annetta, Alcaraz y col. Orbital Non Hodgkin Lymphoma Characteristics and evolution of 46 cases from two Oncologic Centers in Buenos Aires Argentina. *Ann Oncol* 2008, 19 (4):Abs 482
- Husain A, Roberts D, Laughlin P, Esmaeli B. Meta–analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer* 2007;110:809-815.
- Song ,Kim, Lee. Efficacy of Chemotherapy as first line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B cell Lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19:242-246.
- Rigacci, Nassi, Puccione. Rituximab and chlorambucil as first line treatment for low grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol* 2007; 86:565-568.
- Puccini, Rigacci, Fabri. Rituximab and Chlorambucil as first line Therapy of low grade ocular Adnexal Lymphoma Long term follow up results. *Hematological Oncology* 2013 ;vol 31,sep 1 Abs 436
- Annibali O, Chiodi F, Sarlo Ch, et al. Rituximab as Single Agent in Primary MALT Lymphoma of the Ocular Adnexa. *BioMed Research International*. Volume 2015, ID 895105
- Ferreri A, Govi S, Pasini S, et al. Chlamydia Psittaci Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2012, 30:2988-2994.



Introducción

Los pacientes con infección por HIV presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas, dentro de las cuales la más frecuente es el linfoma no Hodgkin (LNH). Los linfomas asociados al HIV son desórdenes heterogéneos que incluyen linfomas que generalmente se diagnostican en inmunocompetentes y linfomas que se presentan más frecuentemente en pacientes HIV positivos.

Dentro del LNH los subtipos más frecuentes son el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y el linfoma de Burkitt (LB).

Luego de la aparición del tratamiento antirretroviral (TARV) en 1996, las muertes relacionadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), así como las infecciones oportunistas y el sarcoma de Kaposi, disminuyeron su incidencia drásticamente. No así la incidencia de linfomas que, si bien disminuyó, no lo hizo de manera tan marcada, convirtiéndose en la neoplasia más frecuente en pacientes con infección por HIV.

El riesgo de desarrollar neoplasias linfoides está directamente relacionado al status inmunológico del paciente. El recuento de CD4 tiene un impacto directo en el tipo de linfoma observándose que, con recuentos de CD4 menores a 200/uL, aumenta la incidencia de LDCGB variante inmunoblástica y linfoma primario de las efusiones (LPE) y con recuentos por encima de 200/uL hay más desarrollo de LDCGB variante centroblastica y LB.

En la era pre-TARV el riesgo relativo de desarrollar LNH en pacientes con infección por HIV era mayor a 100 veces comparado con la población general. Actualmente ese riesgo ha disminuido y se encuentra entre 10 y 20 veces aumentado.

El TARV ha impactado de manera diferente en los distintos subtipos de linfomas. Mientras el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) disminuyó drásticamente su incidencia, el LDCGB no lo hizo tanto y el LB se mantuvo estable.

Con respecto al linfoma de Hodgkin (LH) la incidencia en pacientes con infección por HIV se encuentra aumentada entre 5-20 veces en comparación con la población general. Desde la aparición del TARV este valor no se ha modificado e incluso ha habido un aumento relativo de su incidencia probablemente en relación a la mejoría del recuento de CD4 en estos pacientes.

Mientras el LDCGB y el LPSNC ocurren asociados al virus de Epstein Barr (VEB) y a la inmunosupresión más acentuada, el LB ocurre de manera temprana en el curso de la enfermedad cuando todavía los CD4 están preservados y el LH ocurre en los primeros meses de iniciado el TARV cuando los CD4 están aumentando (reconstitución inmune).

Evaluación inicial

La evaluación inicial y la estratificación deben realizarse de acuerdo a las recomendaciones para pacientes con linfoma (ver tabla 1). Al momento del diagnóstico los pacientes con linfoma asociado a HIV presentan más frecuentemente estadios avanzados, síntomas B y compromiso extranodal y de sitios inusuales.

Tabla 1. Evaluación inicial

Historia clínica
Examen físico
Hemograma con recuento diferencial, ionograma, hepatograma, función renal, LDH, ácido úrico, fósforo, PCR, proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas, recuento de CD4, carga viral, serologías para VHB y VHC, test de embarazo
Tomografía computada de cuello, tórax, abdomen pelvis con contraste oral y endovenoso idealmente combinada con tomografía por emisión de positrones.
Biopsia de médula ósea unilateral.
Electrocardiograma, ecocardiograma.
Resonancia magnética de cerebro y columna si está indicado.
Punción lumbar si está indicado.
Endoscopia digestiva alta y baja si está indicada.

Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral debe iniciarse lo más tempranamente posible respecto del diagnóstico de infección por HIV. Las guías internacionales recomiendan que el tratamiento debe realizarse en todos los adultos con infección crónica por HIV, independientemente del recuento de CD4. Los distintos estudios han demostrado que el inicio inmediato del tratamiento antirretroviral es superior en el control de la infección y complicaciones vinculables a HIV, respecto de diferirlo hasta que los CD4 disminuyan por debajo de valores de 350/uL. El beneficio es inmediato y no hay aumento de los efectos adversos asociados a esta estrategia.

Es necesario el manejo multidisciplinario e individualizado del paciente en conjunto con el servicio de infectología para monitorizar toxicidades asociadas al tratamiento y adaptar el TARV al esquema terapéutico instaurado.

Interacción con drogas quimioterápicas

Con respecto al uso concomitante del tratamiento antirretroviral y drogas quimioterápicas es sabido de la existencia de superposición de efectos adversos como los renales, hepáticos, la mielosupresión y la neuropatía periférica.

En pacientes tratados con TARV, éste debe continuarse durante el tratamiento quimioterápico, pero debe tenerse en cuenta la interacción droga-droga.

Con respecto al diagnóstico simultáneo de HIV y una neoplasia linfoproliferativa, un metaanálisis de 1546 pacientes con infección por HIV y LNH demostró que el inicio en simultáneo del TARV y la quimioterapia se asoció a una mejoría estadística de las tasas de respuestas completas y de la sobrevida global.

Con respecto a las drogas antirretrovirales, es preferible el uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRN), los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) (excepto el elvitegravir), todos los inhibidores de la integrasa (II) y los antagonistas de CCR5. Deben evitarse los inhibidores de proteasa (IP).

La interacción entre las drogas puede ser:

Interacciones farmacocinéticas			
Inhibidores de proteasa	- CYP	Ritonavir (el más potente)	No deben utilizarse. Potencian drogas metabolizadas por el citocromo p450
	+ CYP	Tripanavir	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por el citocromo p450
ITRNN	+ CYP	Todos (excepto el rilpivirine)	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por citocromo p450
IT	Glucuronidación vía UGT1A1	Raltegravir Dolutegravir	No poseen interacciones (excepto el elvitegravir). Pueden utilizarse
Interacciones farmacodinámicas			
ITRN		Zidovudina	No debe utilizarse por mielotoxicidad
		Tenofovir	Toxicidad renal, no administrar con drogas nefrotóxicas (cisplatino, metotrexato, ifosfamida)

Coinfección con VHB y VHC

Hay muy poca información sobre la coinfección del HIV con VHB/VHC en pacientes con linfomas asociados a HIV por lo que el tratamiento no debe diferir del recomendado en las guías para pacientes con HIV sin linfoma. La infección por HIV contribuye, junto con la hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral y a las enfermedades metabólicas, a una progresión más rápida de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica subyacente.

Con respecto a la infección por el VHB, las guías EACS (European AIDS Clinical Society) recomiendan que:

- Todos los pacientes con coinfección con VHB/HIV deben recibir tratamiento antirretroviral que incluya TDF (tenofovir) o TAF (tenofovir alafenamida).
- Pacientes con Ag HBs positivo que reciban quimioterapia u otra inmunosupresión (uso de rituximab) deben agregar TDF/TAF al TARV (si éste no es activo contra el VHB, incluido 3TC-lamivudina) como profilaxis, independientemente de los niveles basales del ADN del VHB.
- Pacientes con anti-HBc positivo que reciban tratamiento quimioterápico para linfoma/leucemia deben recibir terapia con TDF/TAF para prevenir la reactivación del VHB.
- Pacientes con otros marcadores de posible exposición al VHB incluida la positividad aislada anti-HBs (sin antecedentes de vacunación) requieren control cuidadoso de la reactivación del VHB.
- Pacientes con anti-HBc positivas tratadas con otra terapia inmunosupresora (por ejemplo inhibidor del TNF alfa, rituximab) requieren una monitorización cuidadosa con VHB-DNA y Ag HBs para la reactivación del VHB. Si esto no es posible se recomienda la adición de TDF/TAF.
- En caso de no respuesta a la vacunación contra el VHB el TARV debe contener TDF/TAF.

Con respecto a la coinfección VHC/HIV todos los pacientes con infección crónica deben recibir terapia anti-VHC libre de interferón (antivirales de acción directa), independientemente de la etapa de fibrosis hepática.

Rituximab y recuento de CD4

Diferentes estudios han demostrado que la adición de rituximab (R) al tratamiento estándar quimioterápico es beneficioso y no aumenta la muerte por complicaciones infecciosas, incluso en pacientes con inmunosupresión severa (CD menor a 100/uL). Por eso todos los esquemas quimioterápicos para linfomas asociados a HIV incluyen el rituximab. Incluso se han ensayado esquemas con cursos cortos de EPOCH y dosis densas de rituximab, como el SC-EPOCH-RR, con buenos resultados.

Es discutido su uso en pacientes con recuentos de CD4 menores a 50/uL. Estos pacientes necesitan realizar una apropiada profilaxis antimicrobiana, soporte con factores estimulantes de colonias y el inmediato tratamiento de infecciones oportunistas.

Profilaxis infecciosa

Los pacientes con linfoma asociado a HIV que van a realizar tratamiento inmunosupresor con drogas quimioterápicas o agentes biológicos como el rituximab deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* y toxoplasmosis con cotrimoxazol independientemente del recuento de CD4.

Otras profilaxis se recomiendan en relación al recuento de CD4, neutropenia prolongada y uso prolongado de corticoides.

Categorías de linfomas asociados a HIV

Según la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2017) los linfomas asociados a la infección por HIV se encuentran dentro del grupo de desórdenes linfoproliferativos asociados a deficiencias inmunes. Dentro de este grupo también se encuentran los procesos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias primarias, los síndromes linfoproliferativos post-trasplante y los asociados a inmunodeficiencias iatrogénicas.

Los linfomas asociados a infección por HIV se dividen en 3 grupos (ver Tabla 3):

- Linfomas que ocurren en pacientes inmunocompetentes y en HIV
- Linfomas que ocurren más específicamente en HIV
- Linfomas que ocurren en otros estados de inmunodeficiencia

Tabla 2. Linfomas asociados a infección por HIV

Linfomas que también ocurren en pacientes inmunocompetentes
Linfoma de Burkitt
LDCGB
Linfoma de Hodgkin
Otros
Linfomas que ocurren más específicamente en pacientes con HIV
Linfoma de las efusiones
Linfoma plasmablástico
Linfoma asociado al HHV8 NOS
Linfomas que ocurren en otros estados de inmunodeficiencia
PTLD-like

Linfoma de Burkitt

El LB es el segundo linfoma más frecuente en pacientes con infección por HIV (25-40%) y ocurre en estadios tempranos de la infección cuando el recuento de CD4 es relativamente alto.

Suele presentarse en estadios más avanzados con un curso clínico más agresivo. Si bien el tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente comprometido en los pacientes inmunocompetentes, en los pacientes HIV positivo es frecuente el compromiso de sitios inusuales incluida la médula ósea.

La interacción entre el VEB y el HIV ha sido identificada en la patogénesis del LB. La alta expresión del *MYC* es característica en este tipo de linfoma y le confiere una alta tasa de proliferación y crecimiento con índices de proliferación mayores al 95%. Sumado a esto, la presencia del VEB le otorga una alta tasa de mutación la cual jugaría un rol en el proceso de linfomagénesis. Sin embargo su papel no es tan importante como lo es en otro tipo de linfomas asociados al VEB, como el LPE y el LDCGB. En el LB las células no expresan LMP-1 (proteína de latencia de membrana 1) y EBNA-2 por lo que se piensa que el HIV jugaría un rol oncogénico más importante. El HIV no infecta las células linfomatosas y se piensa que su rol oncogénico sería indirecto a través de la inmunosupresión y la disminución de la vigilancia tumoral. Además se observó que hay expresión anormal del RBL2 (Rb2/p130), un gen de supresión tumoral, que sería inhibido por la proteína Tat del HIV-1.

En la era pre-TARV estos pacientes eran tratados con regímenes similares a los que se utilizan para LDCGB con pobres resultados. Luego del advenimiento del TARV se ha reevaluado el uso de esquemas más intensivos como el CODOX-M/IVAC o el Hyper-CVAD, en combinación con R, con buenas tasas de respuesta pero con mayor grado de toxicidad y mayor tasa de complicaciones infecciosas.

El CODOX-M/IVAC modificado por Lacasce et al, basado en el original de Magrath, consiste en disminuir la dosis de metotrexate de 6.700 mg/m² a 3.000 mg/m², utilizar dosis máxima de 2 mg para la vincristina, aumentar la dosis de doxorubicina de 40 mg/m² a 50 mg/m² y disminuir la dosis de citarabina intratecal de 70 mg a 50 mg. Este esquema fue utilizado en pacientes con LB y LB-like inmunocompetentes con iguales resultados y menor grado de toxicidad (neurotoxicidad y neuropatía periférica) que el original de Magrath. Un estudio fase 2 realizado por el Consorcio de Neoplasias Asociadas a SIDA utilizó el esquema CODOX-M/IVAC modificado + R en pacientes con LB asociado a HIV. A las modificaciones realizadas por Lacasce agrega un cambio en el día de administración del metotrexate (del día 10 al 15) alejándolo así del nadir del CODOX el día 10. De esta manera logra disminuir la incidencia de mucositis severa y la tasa de neutropenia febril. También logra disminuir la toxicidad hematológica.

Otra alternativa para disminuir el grado de toxicidad es el uso del esquema R-EPOCH o los cursos cortos infusionales de EPOCH-R (SC-EPOCH-RR) utilizados por Dunleavy et al. en un estudio fase 2 con buenos resultados. Un problema del uso de este tipo de esquemas es que no incluyen drogas que atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que esto afectaría a los pacientes con compromiso del SNC al diagnóstico. Hay que tener en cuenta que el LB asociado a HIV tiene mayor porcentaje de compromiso en SNC por lo que el esquema utilizado debe contener R y profilaxis de sistema nervioso central.

Tabla 3. Tratamiento linfoma de Burkitt

Bajo riesgo	• R-CODOX-M ¹ x 3 ciclos (A-A-A)
Alto riesgo	• R-CODOX-M ¹ /R-IVAC2 modificado x 4 ciclos (A-B-A-B) • R-EPOCH x 6 ciclos + IT ³

1. R-CODOX-M

Día 1 rituximab 375 mg/m² –ciclofosfamida 800 mg/m²-vincristina 1.4 mg/m²-doxorubicina 50 mg/m²-Metotrexate 12 mg IT- citarabina 50 mg IT.

Día 2 ciclofosfamida 800 mg/m²

Día 3 citarabina 50 mg IT (sólo en alto riesgo).

Día 10 vincristina 1.4 mg/m²

Día 10 metotrexate 3.000 mg/m²

Día 11 leucovorina

Día 1 a 6 G-CSF y si PMN menor a 1.000 reiniciar en día 12.

2. R-IVAC

Día 1 rituximab 375 mg/m²

Día 1 a 5 ifosfamida 1.500 mg/m² + Mesna 1.500 mg/m²+ etopósido 60 mg/m²

Día 1 y 2 citarabina 2 mg/m² cada 12 hs (total 4 dosis)

Día 5 metotrexate 12 mg IT

Día 7 en adelante G-CFS 300 mcrg/día

3. R-EPOCH (ver LDCGB)

Linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC)

El LPSNC es un subtipo de linfoma difuso de células grandes B y generalmente se presenta como variante inmunoblástica. El VEB puede detectarse, en la mayoría de los casos, en las células linfomatosas y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a diferencia de lo que ocurre en la población HIV negativa. Desde el advenimiento del TARV su incidencia ha disminuido considerablemente.

Se manifiesta como tumores en el parénquima cerebral o como compromiso multifocal. Además puede haber compromiso de estructuras más profundas como los ganglios de la base, tronco encefálico y meninges. Si bien los estudios por imágenes no pueden proporcionarnos un diagnóstico definitivo y es necesaria la biopsia de cerebro, la combinación de hallazgos compatibles sumado a la presencia de VEB en LCR en un paciente inmunocomprometido sería suficiente, en casos seleccionados, para hacer el diagnóstico.

Generalmente son pacientes que presentan una inmunosupresión muy marcada, con recuento de CD4 por debajo de los 50/uL, lo que hace muy difícil el uso de altas dosis de MTX y citarabina. Sin embargo, desde el advenimiento del TARV, este tratamiento es el que se ofrece a la mayoría de los pacientes HIV positivos, especialmente aquellos con carga viral baja y buen performance status. Los pacientes que responden bien a estos esquemas son candidatos a altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea.

En los pacientes no elegibles para este tipo de tratamiento la radioterapia holocraneana tiene un rol como uso paliativo.

Tabla 4. Tratamiento LPSNC

Apto para tratamiento	Altas dosis de metotrexate + altas dosis de citarabina
Paliativo	Radioterapia holocraneana

Linfoma difuso a grandes células B

Es el tipo de linfoma más común asociado a HIV y es considerado enfermedad marcadora de SIDA. Muy comunes en la era pre-TARV, desde su introducción en 1990 se redujo un 50% su la incidencia; sin embargo, el riesgo es mayor que en la población general. Estimación de riesgo estandarizado para cualquier linfoma en la población HIV positiva en la era TARV: 70.17.

Habitualmente son linfomas agresivos, en estadios avanzados y con compromiso de sitios extranodales. En función del nivel de inmunodeficiencia, predominan:

- subtipos centrogerminales (CG) en pacientes con niveles preservados de CD4
- subtipos no CG en pacientes con recuentos de CD4 menores a 100/uL

La sobre-expresión de MYC es frecuente: el 20% de los LDGCB asociados a HIV. A la fecha existe un único Ensayo Randomizado Controlado (ERC) fase III en pacientes HIV positivos realizado por el Consorcio de neoplasias asociadas a SIDA. Se describe:

- Mejoría en las tasas de RC con el agregado de R al esquema de quimioterapia (58% vs. 47%)
- Ausencia de diferencias en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)
- Beneficio en el control adecuado de la enfermedad: negativamente afectado por complicaciones infecciosas sobre todo en pacientes con recuentos de CD4 <50 /uL o quienes recibieron R mantenimiento
- Estudio fase II subsiguiente en 1546 pacientes: R-CHOP fue beneficioso en este grupo y NO condujo a mayor muerte por complicaciones infecciosas. El protocolo DA-EPOCH presenta una alta tasa de remisión completa (RC), reportada en 73%.

En el estudio fase II en el cual se ensayó tratamiento con curso corto de EPOCH con dosis densas de R (SC-EPOCH-RR) la SLP y SG fue de 84% y 68% respectivamente a los 5 años de seguimiento medio. Este esquema mostró ser altamente efectivo y menos inmunosupresor (condensado).

Sin embargo, un ERC en pacientes inmunocompetentes con LDCGB no hubo diferencias entre R-DA-EPOCH y R-CHOP.

Los datos sobre la profilaxis en SNC son inconclusos. Las intervenciones diagnósticas sobre el compromiso de SNC, son de acuerdo a las guías para LNH DGCGB en pacientes inmunocompetentes. El CNS- IPI identifica a aquellos pacientes con alto riesgo de compromiso/recaída en SNC (compromiso extranodal adrenal o renal, edad mayor a 60 años, LDH elevada y ECOG>1). La recaída en SNC oscila entre 1% en jóvenes de bajo riesgo y 35% en pacientes con combinación de factores de riesgo.

Linfoma primario de efusiones (LPE)

Subtipo raro de linfomas (3% de linfomas asociados a HIV); más frecuente en pacientes con enfermedad avanzada por HIV-1 y en asociación con infección por HHV-8 y VEB.

Se asocia con frecuencia a sarcoma de Kaposi (SK) y enfermedad de Castleman multicéntrica. Habitual compromiso pleural, pericárdico y peritoneal como efusiones neoplásicas. No suele presentarse con masas tumorales sólidas.

Aún en la era TARV, el pronóstico es muy desfavorable con una supervivencia media de 6-10 meses. Se asocia a la infección por HHV-8 igual que el SK; es usualmente VEB+. A pesar que el virus es esencial en el desarrollo del LPE, no es suficiente en sí mismo para desarrollar el linfoma. El HHV-8 contribuye a la patogenia del LPE a través de secuencias génicas codificadas por el virus que simulan genes del huésped vinculados al control de la proliferación celular y la alta tasa de VEB concomitante sugiere un rol como cofactor importante en el desarrollo de este linfoma.

El LPE no presenta genes asociados a marcadores de superficie de las células B, pero es definido por el linaje B y confirmado por la presencia de rearrreglos de inmunoglobulinas. Los perfiles de expresión génica confirman el rol del HHV-8 en su patogenia pero demuestran una expresión génica diferente en los linfomas HHV-8 + VEB+ vs los VEB negativos.

En los linfomas VEB negativos, los genes involucrados comprometen la vía de las MAPK lo cual sugiere la presencia de alteraciones en esta vía como conductores de la linfomagénesis más que el VEB en sí mismo. No existen estudios con series grandes de pacientes. Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran el mal PS y la ausencia de TARV previo al diagnóstico de LPE.

No está claro el rol de las altas dosis y el autotrasplante de médula ósea.

Tabla 5. Tratamiento LDCGB-LDCGB HHV8+, NOS-LPE

<ul style="list-style-type: none"> • LNH DGCB • LNH DCGB HHV8 positivo, NOS • Linfoma primario de efusiones 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Estrategias terapéuticas sugeridas</u> <ul style="list-style-type: none"> - R-DA-EPOCH (preferido) (1) - R-CHOP • Soporte con G-CSF desde el inicio del tratamiento • Quimioprofilaxis intratecal (2) • Si CD20 es negativo, no está indicado R • Si CD4 <50/μL maximizar soporte de citopenias y profilaxis infecciosas
--	---

1) Recomendaciones de dosis para el ciclo 1 de EPOCH ± R:

- Día 1 rituximab (si CD20-positivo) 375 mg/m² ev
 - Día 1-4 etoposido 50 mg/m²/d en infusión continua (96 hr)
 - Día 1-4 doxorubicina 10 mg/m²/d en infusión continua (96 hr)
 - Día 1-4 vincristina 0.4 mg/m²/d en infusión continua (96 hr)
 - Día 5 Dosis de ciclofosfamida
 - Si recuento de CD4 basal >200 /μL, comenzar con dosis de 750 mg/m²
 - Si recuento de CD4 basal 50–200 /μL, comenzar con dosis de 375 mg/m²
 - Si recuento de CD4 basal <50 /μL, dosis de ciclofosfamida por debajo de 187.5 mg/m² no han sido publicadas. En este caso en el ciclo 1 iniciar sólo con EPOCH y agregar R en caso que el tratamiento sea bien tolerado y/o el recuento de CD4 mejore con el TARV concomitante
 - Día 1-5 prednisona 60 mg/m²/d
- Las modificaciones de las dosis del EPOCH en los ciclos subsiguientes es en función de las citopenias (linfomas NO Burkitt).

Neu <500/mm ³ en cualquier ciclo en 2 laboratorios consecutivos separados por 72 hs y/o plaquetas en el nadir <25,000/mm ³ que en el ciclo previo	Reducir ciclofosfamida en 187 mg/m ²
Neu <500/mm ³ en cualquier ciclo por ≥ 3 días y/o plaquetas en el nadir <25,000/mm ³ por ≥ 3 días y el paciente NO recibió ciclofosfamida en el ciclo previo	Reducir dosis de doxorubicina en 25%
Neu en el nadir ≥500/mm ³ Y plaquetas ≥50,000/mm ³ que en el ciclo previo	Aumentar ciclofosfamida en 187 mg/m ² hasta una dosis máxima de 750 mg/m ²

2) La profilaxis sobre SNC está indicada en los linfomas doble *hit* o en pacientes con compromiso de médula ósea, testículo, sinusal y regiones epidurales. El régimen específico de quimioprofilaxis será elección del médico oncólogo. Se sugieren de 4-6 tratamientos intratecales. En caso de compromiso en LCR o leptomeníngeo la aplicación intratecal será bisemanal hasta negativización del LCR, luego semanal por 4 aplicaciones y, posteriormente, con cada tratamiento quimioterápico hasta la finalización del protocolo terapéutico. Existen diferentes protocolos de quimioprofilaxis triple. Regímenes sugeridos: citarabina 40 mg + metotrexato 15 mg + dexametasona 4 mg / citarabina 50 mg + metotrexato 12 mg + hidrocortisona 50 mg. En caso de compromiso intraparenquimatoso considerar esquemas con fármacos que presenten difusión a través de barrera hematoencefálica o combinación R-CHOP + metotrexato 3g/m² en día +15.

Linfoma plasmablastico

Subtipo agresivo de LDCGB, más frecuente en inmunosuprimidos que en inmunocompetentes. Se caracteriza por la ausencia de expresión de CD20 y características plasmáticas como la expresión de CD38, CD138 o MUM1/IRF4. Se asocia con frecuencia a VEB, rearrreglos de MYC y niveles de Ki67 >80%.

Representa del 3-12% de los linfomas asociados a HIV, su curso clínico es agresivo y de mal pronóstico. Los esquemas tipo CHOP o CHOP-like infrecuentemente ofrecen sobrevidas prolongadas. Ensayos con

protocolos más agresivos como B-ALL/NHL, CODOX-M/IVAC, o altas dosis y consolidación con auto-trasplante de médula ósea no han mostrado tampoco beneficios en la supervivencia. La SG reportada es de 11 meses independientemente de la intensidad de la quimioterapia aplicada. El bortezomib solo o en combinación con quimioterapia (DA-EPOCH) o lenalidomida ha mostrado superioridad en reportes aislados o en series pequeñas de pacientes. Estas estrategias terapéuticas no se encuentran aprobadas en nuestro medio.

Tabla 5. Tratamiento linfoma plasmablástico

<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma plasmablástico 	<ul style="list-style-type: none"> • El CHOP estándar no es adecuado • Estrategias terapéuticas sugeridas <ul style="list-style-type: none"> - DA-EPOCH (preferido) (1) - CODOX-M/IVAC (modificado) (2) - Hyper-CVAD • Considerar altas dosis y autotrasplante en primera RC en pacientes seleccionados • Tratamiento intratecal (3)
--	--

(1) y (3) ver referencias de tabla 5

(2) ver referencias de tabla 4

Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)

Desorden linfoproliferativo agresivo cuya presentación habitual es con poliadenopatías, fiebre, pérdida de peso y hepato-esplenomegalia. Es altamente prevalente en pacientes HIV+ y no presenta correlación con el recuento de CD4 ni con el TARV. Se encuentra fuertemente asociado a la infección por HHV-8.

El SK se encuentra presente hasta en el 70% de los pacientes con ECM al diagnóstico. Si bien no es una condición maligna, puede asociarse a discrasia de células plasmáticas, linfomas B, incluyendo LE, LH y asociación con POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel). El curso clínico es variable. La cuantificación de los niveles plasmáticos de DNA de HHV-8 se correlacionó con la enfermedad sintomática.

No existe estándar terapéutico. El R como monoterapia fue altamente efectivo en series prospectivas (375 mg/m² semanal por 4 semanas) con tasas de respuesta del 67-71% y una SG 92-95% a los 2 años.

En caso de ECM + SK se recomienda vigilancia estrecha por la potencial reactivación del SK durante el tratamiento con R.

Linfoma de Hodgkin (LH)

El LH no es una enfermedad marcadora de SIDA. Se han reportado en diferentes estudios prospectivos una incidencia de 5-20 veces mayor que en la población general. La presentación clínica más frecuente es con síntomas B, estadios avanzados, compromiso de médula ósea, hígado y bazo. Generalmente se presenta en pacientes con estado inmunológico moderadamente deteriorado y no asociado a inmunodeficiencia severa. El LH presentaba desenlace desfavorable en la era pre TARV. El período de riesgo de desarrollar LH es durante los meses iniciales del TARV (reconstitución inmune).

El abordaje terapéutico actual, no difiere de pacientes inmunocompetentes

- Estadio temprano favorable: ABVD x 2 + RT en campo comprometido 20-Gy.
- Temprano desfavorable: ABVD x 4 + RT en campo comprometido 30-Gy o ABVD x 6.
- Enfermedad avanzada: ABVD x 6 o BEACOPP.
- Estrategias de tratamiento adaptadas a PET-TC según guías de práctica clínica en pacientes inmunocompetentes.

El brentuximab vedotin es efectivo en pacientes recaídos con LH y HIV. Respecto de los inhibidores de puntos de chequeo, hay escasos reportes de casos en pacientes con LH + HIV. Sólo fue reportado un caso en un paciente con LHc y HIV tratado con nivolumab. Se aguardan los resultados del estudio prospectivo multicéntrico fase II del grupo alemán en curso que evalúa la combinación de inhibidor de PD-1 + AVD en LH en paciente HIV+ en estadio avanzado.

Soporte con G-CSF

Se recomienda soporte con factores estimulantes desde el inicio de tratamiento oncológico en pacientes con HIV y linfoma.

Tratamiento de la recaída

El abordaje terapéutico de pacientes con linfoma y HIV a la recaída no difiere de pacientes inmunocompetentes. Respecto del tratamiento con altas dosis (HD) y trasplante autólogo (TAMO) de médula ósea en pacientes con intención curativa, varios estudios documentan resultados exitosos en el tratamiento de linfomas asociados a HIV R/R con segunda línea de rescate y consolidación con TAMO, pudiendo lograr una adecuada reconstitución inmune luego del autotrasplante. Balsalobre *et al* reportaron 68 pacientes HIV+ con LNH y LH tratados con HD y TAMO en 20 instituciones europeas desde 1999 a 2004. La SLP y SG a 3 años fue de 56.5% y 61% respectivamente. La recaída se asoció a:

- Respuesta menor a RC al momento del TAMO ($P < 0.01$)
- Histología diferente a LDCGB
- Más de dos líneas terapéuticas previas

La sobrevida media para los 50 pacientes elegibles fue de 33 meses y 44 meses en los pacientes trasplantados.

Complicaciones tardías del tratamiento reportadas en pacientes HIV

- Mani *et al.* reportaron un caso de AMLt en una paciente HIV+ 48 meses luego de tratamiento con R-EPOCH por un LNH DCGB. Citogenética: del11q21 + 2 copias adicionales del MLL unidas a 10q → enfermedad inducida por QTP
- Balsalobre *et al.* reportaron 3 casos de AMTt post TAMO
- Se desconoce si el riesgo de neoplasias post tratamiento se encuentra aumentado en el escenario de la infección por HIV
- Ensayos clínicos en marcha

Bibliografía

- Gucalp A, Noy A. Spectrum of HIV lymphoma 2009. *Current Opinion in Hematology*. 2010; 17:362–367.
- Meister et al. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018; 101(1):119-126.
- Krishnan A et Zaia J. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5; 2014(1):584-9.
- Uldrick et al. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015;125(8):1226-1235.
- Barta et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013; 122:3251-3262.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003;101:4653-4659.
- Barta SK, Lee JY, Kaplan LD et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2012;118:3977-3983.
- Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:2383-2389.
- Ramos J, Sparano J, Rudek M et al. Safety and Preliminary Efficacy of Vorinostat With R-EPOCH in High-risk HIV-associated Non-Hodgkin's Lymphoma (AMC-075). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:180-190.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4123-4128.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2008;140:411-419.
- Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003; 98 (6):1196-1205.
- Barnes JA, LaCasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2011; 22:1859-1864.
- Noy A, Lee JY, Cesarman E et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*. 2015; 126:160-166.
- Brunnberg U, Hentrich M et al. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2017; 40:82-87.
- Re A, Cattaneo C et al. HIV and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11; e2019004.
- Lacasce A et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: Preserved Efficacy with Decreased Toxicity. *Leukemia and Lymphoma*. 2004; 45(4): 761-767.
- Spano JP, Poizot-Martin I et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVIAH Working Group. *Ann Oncol*. 2016; 27 (3): 397-408.
- EACS: European AIDS Clinical Society Guidelines versión 9.1, Part IV: Clinical Management and Treatment of HBV and HCV Co-infection in HIV-positive Persons. October 2018.
- Dunleavy K et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369 (20): 1915-1925.

**Linfomas en pacientes
inmunocomprometidos**



Introducción

El estado inmunitario es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de síndromes linfoproliferativos B. Los defectos en la vigilancia inmunológica pueden ocurrir en inmunodeficiencia hereditaria o adquirida. Entre las principales causas de inmunodeficiencia hereditaria se encuentran la inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada severa y el síndrome de Wiskott-Aldrich. Las inmunodeficiencias adquiridas en cambio, surgen en contexto de infección por HIV, en el período post trasplante o secundarias a iatrogenia. Un aspecto característico de los estados de inmunosupresión es la proliferación de virus como el EBV y el HHV8 que predisponen al desarrollo de ciertos desórdenes linfoproliferativos.

Clínicamente se pueden manifestar con presentaciones inusuales y con mayor frecuencia de compromiso extranodal. Es habitual en estos casos la desregulación del eje PD-1/PD-L1 y mecanismos moleculares, como el aumento del número de copias de 9p24, han sido observados en varios subtipos de linfomas asociados a inmunosupresión.

Síndromes linfoproliferativos (SLP) asociados a inmunodeficiencias primarias (IDP)

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de desórdenes heterogéneos provocados por alteraciones genéticas múltiples y esto explica la diversidad de los síndromes linfoproliferativos que pueden surgir. Las IDP comparten algunos aspectos clínicos. Se presentan más comúnmente en la infancia y en el sexo masculino. Los SLP asociados tienen predilección por sitios extranodales (SNC, gastrointestinal) y progresan rápidamente si no se tratan. Usualmente son de origen B y están comúnmente asociados a EBV. El linfoma más frecuente en IDP es el difuso de células grandes B, aunque ciertos síndromes tienen predisposición específica a otros subtipos de desórdenes linfoproliferativos.

Hay poca información respecto del tratamiento y pronóstico de los SLP asociados a IDP, por lo que se sugiere la elección del tratamiento según el subtipo histológico del linfoma. Se debe considerar reposición de gammaglobulina en pacientes con hipogammaglobulinemia y adecuada profilaxis antibiótica, especialmente para *Pneumocystis Jirovecii*.

Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias

- *SLP asociado a metotrexate (MTX)*. Las dosis bajas de MTX utilizadas para tratamiento de AR, psoriasis, dermatomiositis y miastenia han sido implicadas en linfomagénesis. La histología es variable e incluye LDCGB, LH, LNH folicular, linfoma linfoplasmocítico, linfoma del manto y un cuadro similar al DLPT polimorfo. Es común la presentación extranodal y hasta un 50% de los casos se asocian a EBV. La suspensión del MTX puede hacer remitir el linfoma hasta en un 60% de los casos. En los linfomas en los que no se observa remisión luego de la suspensión del MTX o el ritmo de proliferación es muy rápido se recomienda iniciar tratamiento quimioterápico. El uso de rituximab en los linfomas B tiene la doble ventaja de su actividad anti-linfomatoso y anti-autoinmunidad.
- *Antagonistas de TNF*. Estos agentes se utilizan para el tratamiento de AR, enfermedad de Crohn, psoriasis y otras enfermedades autoinmunes. Los estudios de vigilancia epidemiológica reportan incremento moderado del riesgo de linfoma con estos agentes pero estos hallazgos no son replicados en otras publicaciones. Por ello es prudente un monitoreo cuidadoso de los pacientes y elevar el nivel de alarma en aquéllos con esplenomegalia o adenopatías. Los linfomas reportados fueron en su mayoría de origen B pero hay reportes de micosis fungoide y de linfoma T hepatoesplénico.
- *Inmunosenescencia*: inhabilidad del sistema inmune añoso de producir una respuesta efectiva frente a desafíos. Esta disregulación puede predisponer al desarrollo de linfomas relacionados a infecciones por oncovirus, a través de una disminución en la capacidad de eliminar virus, estimulación antigénica crónica, crecimiento de linfoma y evasión inmune. El rol oncogénico de EBV ha sido demostrado en algunos subtipos de linfomas en pacientes añosos como el LH y el LDCGB del anciano asociado a EBV (EBV-LDCGB-NOS en la clasificación de la OMS 2016).

Síndrome linfoproliferativo asociado a autoinmunidad (SLPA)

El SLPA aparece en edades tempranas en personas que heredan mutaciones en genes que median la apoptosis o muerte celular programada (vía de FAS). Este defecto en la apoptosis permite el desarrollo de linfadenopatía crónica no maligna y hepatoesplenomegalia; la supervivencia de células T doble negativas

(inmunofenotipo CD3+, CD4+, CD4-/CD8-, TCR $\alpha\beta$); y la aparición de manifestaciones de autoinmunidad como anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia. Los pacientes con SLPA tienen también un riesgo mayor de presentar enfermedades malignas. El riesgo estimado de linfoma es del 10-20% con un riesgo relativo de desarrollar LH de 50 y LNH de 14. El diagnóstico de linfoma puede ser particularmente difícil, dado que las adenopatías son un síntoma cardinal del SLPA e incluso el uso de PET scan no permite diferenciar proliferación benigna de maligna ya que la captación de FDG se encuentra basalmente aumentada en SLPA.

El diagnóstico de SLPA actualmente se basa en la presencia de 2 criterios requeridos y 6 criterios adicionales. Entre los requeridos se incluyen la presencia de linfadenopatía crónica y/o esplenomegalia y el aumento de células T doble negativas circulantes. Los criterios adicionales incluyen una prueba de apoptosis linfocitaria anormal, la presencia de mutaciones patológicas en los genes de la vía del FAS, elevación de biomarcadores (aumento de niveles plasmáticos de sFASL, IL-10, IL-18, y vitamina B12), una histología compatible e historia familiar de SLPA.

Algunos pacientes con SLPA no requieren tratamiento pero es frecuente el uso de inmunosupresión para tratar las citopenias autoinmunes. Los corticoides pueden ser útiles para manejar brotes de la enfermedad pero son muy tóxicos para su uso crónico. Algunos tratamientos utilizados para el tratamiento clásico de citopenias autoinmunes tienen una contraindicación relativa en SLPA. El uso de rituximab puede inducir hipogammaglobulinemia prolongada clínicamente significativa en SLPA por lo que deberían considerarse tratamientos inmunosupresores alternativos. Los pacientes con SLPA tienen un riesgo muy alto de sepsis post-esplenectomía incluso con adecuada profilaxis antibiótica y vacunación previa por lo que este procedimiento debería limitarse a los casos de hiperesplenismo masivo refractario al tratamiento médico.

Drogas como micofenolato mofetil y sirolimus han demostrado ser muy efectivos en SLPA y actualmente son consideradas como tratamiento crónico de elección en esta patología.

Desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (DLPT)

Grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas que ocurren en el marco de la inmunosupresión extrínseca post trasplante. La mayoría de los casos se asocia a infección de los linfocitos B por el virus de Epstein Barr (EBV) -debido a reactivación o primoinfección- en el contexto de una respuesta celular T inadecuada.

El DLPT post-trasplante alogénico de médula ósea (TALO) tiene una incidencia del 1% a 10 años, pero la gran mayoría ocurre en los primeros 2 a 6 meses luego del trasplante y representa una complicación temida y potencialmente fatal. Se origina casi siempre de linfocitos del donante. El curso clínico es agresivo, con rápida evolución a la falla multiorgánica, pobre respuesta al tratamiento y supervivencia a 3 años de tan solo 20%.

El DLPT post-trasplante de órgano sólido (TOS) es más frecuente, pero su incidencia varía en función del tipo de injerto, afectando a 1-3% de los adultos receptores de riñón o hígado y hasta 20% de los trasplantes de intestino delgado. Se desarrolla habitualmente en el primer año del trasplante durante la recuperación inmune del receptor, pero también puede ocurrir en forma más tardía dado que los pacientes continúan con inmunosupresión de mantenimiento en forma indefinida. Casi siempre se origina a partir de linfocitos del receptor, con mayor frecuencia por reactivación de infección latente por EBV, y se manifiesta como una enfermedad multisistémica. En los casos en los que deriva de células del donante, afecta típicamente al injerto. El pronóstico es bueno, sobre todo en el primer año post trasplante.

En hasta un tercio de los casos el DLPT es EBV negativo. Su inicio suele ser más tardío, en pacientes de mayor edad, y se asemeja más al linfoma en pacientes inmunocompetentes.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de DLPT es el grado de inmunosupresión, especialmente sobre la respuesta inmune mediada por linfocitos T (uso de globulina antitimocito durante el régimen acondicionante/inmunosupresor, uso prolongado de tacrolimus), y en segundo lugar el *mismatch* serológico para EBV entre receptor y donante.

Otros factores de riesgo para desarrollar DLPT post-TALO son los trasplantes de donante no relacionado o con *mismatch* HLA, el trasplante de cordón y el desarrollo de EICH crónica. Como suele originarse de linfocitos del donante, se da con más frecuencia con donante seropositivo y receptor seronegativo. Los pacientes esplenectomizados también tienen mayor riesgo.

En el TOS tienen mayor riesgo de desarrollar DLPT los receptores de intestino delgado o de trasplante multivisceral debido al mayor volumen de tejido linfoide del donante.

La presentación clínica es muy variable y en general no difiere a la de otros linfomas. Más de la mitad tiene compromiso extraganglionar, que en los receptores de TOS puede llevar a disfunción del injerto. El compromiso del SNC también es más frecuente.

Ante la sospecha clínica debe realizarse laboratorio completo con hemograma, química, uricemia, LDH, PEF, carga viral de EBV y un PET-TC como técnica de imágenes de elección. Se sugiere TC o RM para los DLPT no ávidos por el FDG o en caso de compromiso del SNC. El diagnóstico de certeza exige biopsia del tejido comprometido con estudio de citometría de flujo, inmunohistoquímica y estudios moleculares para detección de ADN de EBV (por FISH o PCR).

Subtipos histológicos

- **Lesiones tempranas:** comprenden la hiperplasia plasmocítica, DLPT tipo mononucleosis infecciosa e hiperplasia folicular florida. Comprometen ganglios, amígdalas y adenoides. Las lesiones se componen de linfocitos B, células plasmáticas y linfocitos T policlonales que forman masas con preservación de la histoarquitectura normal del tejido subyacente. Suelen regresar espontáneamente o con reducción de la inmunosupresión.
- **DLPT polimórfico:** es la forma más frecuente en niños. Las lesiones se componen de distintos tipos de linfocitos B que forman un infiltrado linfoide polimorfo que destruye la histoarquitectura normal del tejido adyacente.
- **DLPT monomórfico B o T:** comprende un grupo heterogéneo de tumores de linfocitos B o T monoclonales que cumple los criterios para alguno de los linfomas reconocidos en pacientes inmunocompetentes. Se ve como una obliteración de la arquitectura normal del tejido por un infiltrado linfoide. La mayoría cumple criterios de LDCGB; con menos frecuencia se presentan como linfoma de Burkitt o neoplasia de células plasmáticas. En cada caso los pacientes se presentan de forma similar a la neoplasia a la que remedan.
- **DLPT tipo linfoma de Hodgkin (LH) clásico:** es el menos frecuente, más común en receptores de trasplante renal. Las lesiones son casi siempre EBV+ y deben cumplir criterios de LH.

Profilaxis primaria

En la mayoría de los pacientes el desarrollo de DLPT es precedido por una marcada elevación en la carga viral de EBV. La profilaxis primaria consiste en prevenir este aumento de la carga viral en pacientes con serología positiva. La depleción celular B mediante la utilización de rituximab ha mostrado evitar el incremento en la carga viral, pero no hay suficiente evidencia que respalde su utilización como profilaxis. Ninguna evidencia respalda la utilización de agentes antivirales ni inmunoglobulinas en la prevención del DLPT.

Vigilancia y tratamiento preventivo

En pacientes con alto riesgo de DLPT, ante la detección de valores elevados o de un incremento progresivo de la carga viral de EBV, puede iniciarse tratamiento preventivo con el objetivo de negativizar la carga viral y evitar el desarrollo del linfoma. Debido a la amplia variabilidad inter-laboratorios, no es posible al momento establecer un umbral preciso en el cual iniciar medidas preventivas, y cobra relevancia la observación de un incremento progresivo en la carga viral estudiada bajo el mismo método para un mismo paciente. En pacientes post TALO con factores de riesgo para DLPT se recomienda realizar dosaje de carga viral comenzando antes del día 30, al menos en forma semanal durante los primeros 3-4 meses (hasta la reconstitución de la inmunidad celular, habitualmente alrededor del día 100 post trasplante), y luego mensualmente durante al menos 1 año.

El tratamiento preventivo consiste en rituximab 375 mg/m² semanal hasta la negativización de la carga viral (habitualmente 1-4 dosis), evaluando además la posibilidad de reducir la inmunosupresión. La bibliografía recomienda el uso de terapia celular (linfocitos T citotóxicos EBV específicos del donante o de un tercero) cuando se encuentra disponible.

En pacientes post-TOS no hay evidencia suficiente que justifique realizar la vigilancia.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la resolución de los signos y síntomas del DLPT junto con la negativización de la carga viral de EBV, preservando la función del injerto, y se basa en la destrucción directa de las células tumorales o indirecta a través de potenciar la inmunidad celular T.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen las distintas opciones terapéuticas y las recomendaciones surgen en su mayoría de opinión de expertos, análisis retrospectivos y ensayos prospectivos no controlados.

El primer paso terapéutico siempre que sea posible es la *reducción de la inmunosupresión (RIS)* al mínimo necesario para evitar el rechazo del injerto. La recuperación del sistema inmune del huésped permite a los LT citotóxicos proliferar y controlar la enfermedad. Las lesiones tempranas suelen resolver con esta estrategia. Cuando la RIS no es suficiente o no es posible (sobre todo en DLPT post TALO), el tratamiento de elección es *rituximab* a dosis 375 mg/m² semanal (tasa de respuesta: 65%). Para pacientes refractarios se recomienda la *terapia celular* con linfocitos T citotóxicos del donante o de un tercero (tasa de respuesta: 75%). La quimioterapia es útil en los pacientes con DLPT post-TOS. En los DLPT post-TALO la respuesta a la quimioterapia es pobre y la toxicidad y mortalidad relacionada al tratamiento elevadas, por lo que se reserva para pacientes que no responden o progresan luego del *rituximab*, para los linfomas agresivos, para pacientes con compromiso de órgano crítico que requiere respuestas rápidas y para los DLPT CD20 negativo.

Tratamiento

DLPT post-TOS:

- Lesiones tempranas: Reducción de inmunosupresión (RIS) +/- rituximab
- Lesiones polimórficas: RIS +/- rituximab y quimioterapia para refractarios (CHOP-EPOCH)
- Lesiones monomórficas: RIS + inmunoterapia (RCHOP-REPOCH)

DLPT post-TALO:

- Lesiones tempranas: rituximab 375 mg/m² semanal +/- RIS
- Lesiones polimórficas y monomórficas: rituximab +/- RIS, terapia celular con LT citotóxicos del donante o de tercero

Bibliografía

- De Jong D, Roemer M, Chan J et al. B-cell and Classical Hodgkin Lymphomas Associated With Immunodeficiency. *Am J Clin Pathol.* 2017;147:153-170.
- Low L, Song J. B-cell Lymphoproliferative Disorders Associated with Primary and Acquired Immunodeficiency. *Surgical Pathology.* 2016. 9(1):55-77.
- Tran H, Nourse J, Hall S et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Reviews.* 2008; 22:261-281.
- Mancuso S, Carlisi M, Santoro M et al. Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immunity & Ageing.* 2018 15:22.
- Teachey D. New Advances in the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(1):1-8.
- Koneti Rao V, Bosco Oliveira J. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood.* 2011. 118:5741-5751.
- DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *BJH.* 2018; 182, 330-343.
- Styczynski J, Giebel S. Post transplant Lymphoproliferative Syndromes. *The EBMT Handbook.* 2019, cap 45.
- Nagle SJ, Reshef R, Tsai DE. Posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med.* 38 (2017) 771-783.

Linfomas no Hodgkin T periféricos



Introducción

En los países occidentales, los linfomas T periféricos representan el 12 al 15 % del total de los linfomas no Hodgkin, siendo su frecuencia algo mayor en Asia y ciertos países de Centro y Sud América. A pesar de los progresos en el conocimiento de su biología, los avances terapéuticos han sido lentos y el pronóstico global sigue siendo pobre.

Del total de los linfomas T, el linfoma T periférico no especificado (T-NOS), representa el 25.9% de los casos, el linfoma T angioinmunoblástico el 18.5% y el linfoma de células anaplásico, en sus variantes ALK positivo y ALK negativo, el 6.5 y el 5.5%, respectivamente.

Globalmente los linfomas T periféricos nodales suelen presentarse en estadios avanzados (78% de los casos), con síntomas B (57%) y compromiso extranodal frecuente (médula ósea 31% y piel 21%), lo cual se compara desfavorablemente con los linfomas B. Pueden asociarse a síndrome hemofagocítico, caracterizado por fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia y aumento de la ferritina sérica.

Clasificación

Los linfomas de células T y NK constituyen un grupo heterogéneo de entidades. Se dividen en dos grupos: neoplasias de células T precursoras y neoplasias de células T maduras o periféricas.

Desde 2008, gracias a los nuevos métodos de diagnóstico, ha avanzado el conocimiento sobre las neoplasias T/NK nodales y extranodales, lo cual genera una revisión en la clasificación e introducción de nuevas entidades provisionales.

Tabla 1.

Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia de linfocitos T grandes granulares
Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK
Leucemia agresiva de células NK
Linfoma de células T sistémico de la infancia EBV +
Desórdenes linfoproliferativos linfoma Hydroavacciniforme-símil
Leucemia linfoma T del adulto
Linfoma extranodal de células NK / T, tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma de células T intestinal monomórfico epiteliotrópico
Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T del tracto gastrointestinal
Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma de células T subcutáneo símil paniculitis
Micosis fungoides
Síndrome de Sézary
Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD30 +
Papulosis linfomatoidea
Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico
Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo, de células T citotóxicas CD8 +
Linfoma de células T primario cutáneo acral CD8+
Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas, CD4 +
Linfoma T periférico, NOS
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma folicular de células T
Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo folicular helper (TFH)
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo
Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implantes mamarios

A continuación se revisarán los aspectos diagnósticos y terapéuticos sólo de los linfomas T periféricos predominantemente nodales.

1. Linfoma de células T periféricos, NOS

Se trata de un grupo heterogéneo de linfomas T (nodales y extranodales) que no se corresponden con otras entidades específicas de la WHO, y por lo tanto constituyen un diagnóstico de exclusión. Es el subtipo más frecuente (30%) de linfoma T periférico.

La presentación es predominantemente nodal pero puede ser extranodal siendo la piel y el tracto gastrointestinal los sitios más frecuentes. Al momento del diagnóstico a menudo es una enfermedad diseminada con compromiso de médula ósea, bazo, hígado y tejidos extranodales. Generalmente son sintomáticos y pueden cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico.

Se comportan como linfomas agresivos, con mala respuesta terapéutica a la quimioterapia y sobrevida del 32 % a los 5 años.

Histopatología

Características morfológicas

La morfología es extremadamente variable. El patrón de infiltración con mayor frecuencia es difuso pero puede limitarse a la zona paracortical o perifolicular (patente de la zona T). Las células neoplásicas pueden ser pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente presentan citoplasma claro, núcleos irregulares con nucléolo y en ocasiones la atipia puede ser muy sutil. Acompaña hiperplasia de vénulas post capilares y un fondo inflamatorio que incluye linfocitos pequeños, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos epitelioides.

Variante linfoepitelial (linfoma de Lennert): Esta variante tiende a permanecer más tiempo localizada en ganglios y a tener mejor pronóstico. La población celular neoplásica es en general CD8+ y con perfil citotóxico, predominantemente de pequeño tamaño y alterna con grupos confluentes de histiocitos epitelioides. Ha sido descrito especialmente en pacientes añosos o inmunodeprimidos, y en casos primarios de linfomas nodales de células T o NK EBV+.

Características inmunofenotípicas

Muestran un fenotipo aberrante, generalmente CD5-, CD7-, CD4+/- y CD8-. Pueden verse formas CD4/CD8 doble positivo o negativo, y ser CD56+, CD30+ y gránulos citotóxicos+.

Generalmente expresan la cadena beta del receptor de células T (β F1).

El índice de proliferación es elevado. El Ki67 > de 70 % se relaciona a mal pronóstico. La mayoría presenta reordenamiento del receptor de células T.

Desde el punto de vista citogenético muchos muestran cariotipos complejos con ganancias y deleciones cromosómicas. Su firma génica es diferente al del linfoma angioinmunoblástico y al linfoma de grandes células anaplásico. Se describen dos subtipos moleculares: los que expresan GATA 3, y los que expresan TBX 21, estos últimos de mejor pronóstico.

2. Linfomas nodales de células T con fenotipo folicular helper (FH)

Se trata de una categoría cuya característica común es la expresión en las células T neoplásicas de los marcadores asociados al fenotipo folicular *helper*. Dentro de esta categoría existen diferencias clínico-patológicas, tales como el linfoma T angioinmunoblástico, el linfoma de células T folicular y el linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper no específico (NOS). Estas dos últimas entidades se describen como provisionales (WHO2016).

Se considera que la célula de origen es un linfocito T *Helper* CD4+ del centro germinal. Estas células expresan marcadores tales como citoquina CXCL13, la que resulta crítica para el reclutamiento de las células B y su activación en el centro germinal; el PD 1 (*programmed death 1 receptor*), el CD10; el ICOS (*inducible coestimulador T*); CXCR5; SAP; Bcl6; MAF y en la mayoría de los casos CD200.

A. Linfoma T angioinmunoblástico (LTAI): es el segundo subtipo en orden de frecuencia dentro de los linfomas T (20 % de los mismos) y representa el 2 % de todos los linfomas no Hodgkin.

Afecta predominantemente a adultos mayores (habitualmente mayores de 60 años). Se caracteriza por heterogeneidad histopatológica, lo cual explica la alta incidencia de errores diagnósticos. Se presenta con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y compromiso frecuente de piel y médula ósea (70 %). El 80 % de los pacientes se diagnostican en estadios III y IV. Clínicamente suele observarse fiebre, pérdida de peso, *rash* cutáneo y artralgias. Varias de las manifestaciones clínicas son secundarias a fenómenos de desregulación inmunológica típica de la entidad (hipergammaglobulinemia policlonal, vasculitis, poliartritis, anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva, enfermedad tiroidea y neuropatía).

En el 75% de los casos hay asociación al EBV. En la etiología también han sido implicados otros virus: HV 6, HV 8, HCV.

El pronóstico es pobre. En un reporte reciente de 157 pacientes, la supervivencia libre de eventos a los 5 años y la supervivencia global fueron de 29% y 33%, respectivamente.

Histopatología

Características morfológicas

El ganglio muestra borramiento parcial de la histoarquitectura, con infiltración interfolicular e hiperplasia arborizante de vénulas post capilares (vénulas de endotelio alto). Los folículos son atróficos. La población celular es de células pequeñas a medianas con citoplasma claro y mínima atipia. El fondo es inflamatorio con eosinófilos, plasmocitos, histiocitos e hiperplasia de células foliculares dendríticas. Hay expansión de inmunoblastos B frecuentemente Epstein Barr (EBV) positivos, los que pueden aparentar células de Reed Sternberg y simular un linfoma de Hodgkin. Pueden progresar a un linfoma compuesto o recaer como un LNH B difuso de células grandes.

Características inmunofenotípicas:

Las células neoplásicas son CD2+, CD3+, CD5+ y CD4+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos T CD8+. Las células tumorales expresan en cantidad e intensidad variables CD10, Bcl6, CXCL-13, ICOS y PD-1. La sensibilidad y especificidad individual de los marcadores es también variable. Rodeando las vénulas post-capilares se observa una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+, CD35+. En el 75 a 90 % de los casos se observa reordenamiento clonal del receptor de células T y en 25 a 30% reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina.

B. Linfoma de células T folicular (ENTIDAD PROVISIONAL)

Se caracteriza por el crecimiento folicular o perifolicular de las células neoplásicas de mediano tamaño, monomórficas, con abundante citoplasma pálido y fenotipo THF. Se reconocen dos patentes morfológicas: una que mimetiza un linfoma folicular y otra que mimetiza una transformación progresiva del centro germinal con agregados de células tumorales rodeados por numerosas células B pequeñas del manto IgD+. Puede presentar células blásticas B a menudo EBV+. Carece del infiltrado difuso polimorfo y la prominente vascularización del LTAI.

C. Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular, NOS (ENTIDAD PROVISIONAL)

Comprende casos con expresión, además del CD4, de idealmente 3 (no menos de 2) marcadores asociados a FH pero que carecen de las características histológicas de los tipos anteriores.

2. Linfoma de células grandes anaplástico (LCGA)

Es una entidad clínico patológica en la que se reconocen formas cutáneas y formas sistémicas. Estas últimas pueden expresar o no la proteína ALK, reconociéndose variantes ALK positivas y ALK negativas. Las formas cutáneas son siempre ALK negativas. En conjunto representan el 12 % de los linfomas T y el 3 % del total de los LNH del adulto y el 10 a 20 % de los LNH de la infancia.

Típicamente las formas cutáneas son localizadas, se presentan clásicamente en varones de edad avanzada como una localización única y solitaria en piel o tejido celular subcutáneo en forma de un nódulo rojizo. Puede afectar los ganglios locorreionales y la localización nodal a distancia aparece en un 10% de los

casos. Es de curso indolente, y puede tener remisiones espontáneas. Cuando se presenta con múltiples localizaciones cutáneas, en especial en las piernas, se asocia a peor pronóstico.

Las **formas sistémicas** pueden observarse a cualquier edad, incluso en edad pediátrica.

1- Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo

Ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Es más frecuente en varones. El 75 % de los pacientes se presentan con síntomas B y en estadios avanzados (IV). Compromete ganglios y en un 50 a 80 % de los casos se observa compromiso extranodal en piel (21 a 35%), hueso (17%), partes blandas (17%), pulmón (10%), médula ósea (10%) e hígado (8%). Es infrecuente el compromiso de intestino y de sistema nervioso central. El factor pronóstico más importante en este linfoma es la positividad del ALK, que le confiere un pronóstico favorable. Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, la positividad del CD56, el compromiso mediastinal, cutáneo y visceral confieren peor pronóstico, independientemente de la expresión del ALK.

Histopatología

Características morfológicas

Posee un amplio espectro morfológico. Las células son usualmente grandes, con citoplasma abundante, núcleos pleomórficos y típicamente en herradura. Hay diferentes patrones morfológicos: común (60%) con células típicas, cohesivas y compromiso inicial sinusoidal simulando una metástasis; linfocitocítico (10%); de células pequeñas (5-10%) constituido por células pequeñas a medianas con citoplasma claro, y presencia de células grandes características, perivasculares; simil Hodgkin (3%) que remeda una esclerosis nodular y otros (monomorfo, mixoide, sarcomatoide).

Características inmunofenotípicas

Las células grandes expresan CD30 en la membrana y el área del Golgi.

Son por definición ALK+ debido a la presencia de la translocación que involucra al gen ALK. La proteína ALK es un receptor de tirosina quinasa cuya expresión está normalmente restringida al sistema nervioso central. La traslocación (2;5)(q23;q25) determina la formación de un gen de fusión *nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM1-ALK)* con activación constitutiva de la quinasa ALK, la que induce proliferación celular y tiene efecto antiapoptótico (se describen 15 tipos diferentes de variantes). En las células tumorales la positividad del ALK puede ser citoplasmática y/o nuclear dependiendo del tipo de translocación asociada. Estos tumores son positivos para el antígeno epitelial de membrana (EMA), y la mayoría de los casos expresan uno o más antígenos asociados a células T; sin embargo la pérdida de éstos da lugar al fenotipo "nulo", en el cual se puede demostrar el origen T mediante estudios genéticos.

El CD3 está ausente en el 75 % de los casos. Son CD2, CD5 y CD4+ en 70 % de las muestras.

La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos (TIA-1, granzima B y perforina). CD43+/-, CD45y CD45RO variables. Son negativos para el virus de Epstein Barr.

La expresión de ALK no es exclusiva del LCGA. Otros tumores como un subtipo de linfoma B de células grandes y una variante poco frecuente de histiocitosis infantil autolimitada pueden expresarla.

La infiltración de medula ósea puede ser muy sutil y siempre requiere inmunohistoquímica para CD30 y ALK.

2- Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo

Tiene un pico de incidencia entre los 40-65 años sin predominancia por sexo. El compromiso extranodal es menos frecuente que en los ALK positivos.

Desde el punto de vista pronóstico, las formas ALK positivas se asocian a mejor pronóstico, siendo la sobrevida total a los 5 años luego de un régimen con antraciclinas de 79 % vs 46 % para ALK negativas.

Histopatología

Morfológicamente debido a su patrón de crecimiento cohesivo intrasinusoidal, del área T o difuso, resulta indistinguible de la patente común descrita en las formas ALK+. La citología es similar a los ALK+, si bien la variante de células pequeñas no ha sido descrita en los ALK negativos. Expresan de manera intensa

y uniforme el CD30, en Golgi, membrana y citoplasma. Es frecuente la pérdida de expresión de antígenos de células T. Son positivos más frecuentemente CD2 y CD3, que CD5; CD43 es en general +, CD4+/- . Pueden o no expresar EMA, gránulos citotóxicos y STAT3. El diagnóstico diferencial más importante es con el LNH T periférico NOS CD30+ y el linfoma de Hodgkin clásico.

La mayoría de los casos muestra reordenamiento clonal del receptor de células T, expresen o no antígenos de célula T. Se distinguen dos subtipos citogenéticos con implicancias pronósticas. Un grupo (30%) con reordenamiento DUSP22/IRF4 en 6p25, son más monomorfos, sin gránulos citotóxicos y de mejor pronóstico, mientras que un grupo (10%) con reordenamiento de TP63 se comportan de manera muy agresiva.

El perfil génico de los LCGA ALK negativos es similar a los LCGA ALK+ y diferente al de otros linfomas T/NK. Estudios en linfomas T CD30+ han demostrado el mejor pronóstico de los LCGAALK negativos en relación a los LNH T periféricos NOS con alta expresión de CD 30 (en más del 80% de las células).

3- Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario (i-LCGA).

Es un linfoma T muy poco frecuente que se origina alrededor del implante.

Los linfomas T periféricos de la mama representan solo el 10% de todos los LNH mamarios y la mayoría de ellos corresponden a i-LCGA.

El riesgo relativo de i-LCGA es 67 veces mayor en pacientes con implantes texturadas que en la población general. Pero el riesgo absoluto de desarrollarlo es muy bajo (0.1 a 0.3 por 100.000 mujeres con prótesis por año). La edad media de las pacientes al momento del diagnóstico es de 50 años (28 a 87) y el tiempo medio transcurrido entre la colocación del implante y el desarrollo del linfoma es de 10 años (rango 1 a 32).

Presentación

En el 60-90% de los pacientes se presentan como una colección líquida periprotésica (seroma) de formación rápida, espontánea y de inicio tardío (> 1 año). Los seromas tardíos se producen en el 0,1 a 0,2% de los implantes texturados. Si bien los seromas tardíos no son precursores directos del i-LCGA, "TODO" seroma tardío (más allá de un año del implante), no explicable por infección o trauma debe ser considerado sospechoso de enfermedad y evaluado mediante PAAF con cultivo, IHQ y CMF con evaluación de CD30. En el 10 al 35% de los casos se presentan con masa tumoral palpable.

Otras presentaciones menos frecuentes son: agrandamiento mamario, rash cutáneo, linfadenopatía regional (axilar, supraclavicular, mamaria interna).

i-LCGA in situ o seroma. Es la forma más frecuente. Se presenta con acumulación de líquido alrededor del implante (seroma). La proliferación neoplásica linfoide se encuentra confinada a la cápsula del implante. Las células malignas no cohesivas se encuentran suspendidas en el líquido seroso o fibrinoide y/o revisten la superficie capsular interna en forma heterogénea, alternando áreas celulares con áreas fibrosas acelulares (por ello es fundamental el muestreo extenso de la cápsula). Las células tumorales son grandes y pleomórficas rodeadas por un halo claro con núcleo irregular, cromatina dispersa, en ocasiones con nucléolos prominentes y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo. En ocasiones y en cantidad variable pueden verse células Hallmark con núcleo arriñonado excéntrico.

i-LCGA infiltrante: menos frecuente (10-35%). La proliferación invade la cápsula y eventualmente el tejido adyacente. Las pacientes se presentan con masa tumoral palpable en general limitada a la mama y menos frecuentemente asociada a adenopatías axilares (20%) o con compromiso de médula ósea (estadio II-IV). La presencia de masa tumoral es el factor pronóstico adverso más importante. El infiltrado es más heterogéneo, alternando la población de células neoplásicas, en ocasiones sternbergoides, con un gran número de eosinófilos. Puede observarse fibrosis y/o necrosis. El grado de infiltración capsular determina el riesgo de LN1, por ello es esencial el muestreo extenso de la cápsula

De manera ocasional pueden coexistir la patente in situ e infiltrante.

En ambos casos (in situ e infiltrante) el fenotipo es similar a otros LGCA ALK negativos.

Pronóstico

i-LCGA *in situ*: es en general una enfermedad localizada e indolente con sobrevida libre de enfermedad a los dos años del 100% y sobrevida global a los 5 años del 98%.

i-LCGA infiltrante: comportamiento clínico similar al LCGA ALK negativo sistémico. Requiere quimioterapia. Sobrevida a los dos años 52%.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa del implante, la cápsula fibrosa que lo rodea, cualquier masa capsular asociada y biopsia excisional en caso de linfadenopatía sospechosa. En estadios II-IV se deberá realizar además quimioterapia sistémica.

Considerar la remoción del implante contralateral, ya que se halla linfoma en un 4.8% de los casos.

De acuerdo a las recomendaciones de la FDA los casos con confirmación histológica deben ser reportados al registro de la Sociedad Americana de Cirugía Plástica (www.thepsf.org/profile).

Estadificación

No difiere de la de otros procesos linfoproliferativos. Con respecto al PET/TC, inicialmente su rol en los linfomas T ha sido motivo de controversia. Se alertó sobre la posibilidad de falsos positivos secundarios al componente reactivo por liberación de citoquinas inflamatorias que suele asociarse a estas entidades, así como sobre la presencia de falsos negativos en los subtipos con menor índice de duplicación. No obstante, actualmente se reconoce que el PET/TC resulta útil para la estadificación de estas entidades.

Factores pronósticos

Cuando el índice pronóstico internacional (IPI) es aplicado a los linfomas T, no logra identificar cuatro grupos pronósticos.

En un análisis multivariante sobre 385 pacientes, se han identificado ciertos factores pronósticos tales como la edad (menor o mayor de 60 años), LDH (normal o aumentada), estado funcional (ECOG menor o mayor de 2) y compromiso de médula ósea, lo que se ha dado en llamar PIT o Índice Pronóstico para los linfomas T.

De acuerdo a la presencia de dichos factores pronósticos (0, 1, 2, 3 y 4 factores) se identifican cuatro grupos pronósticos cuya sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 62.3; 52.9; 32.9 y 18.3 % respectivamente (Tabla 2). El PIT tiene poca utilidad en el linfoma a grandes células anaplásico, dado la baja frecuencia de compromiso de médula ósea de esta entidad. Cuando se aplica a este subtipo, no logra evidenciar diferencias pronósticas significativas entre ALK + y ALK -

El Índice Pronóstico de Bologna toma en consideración factores tales como edad, estado funcional, cifras de LDH, fracción de crecimiento (Ki 67 > 80 %), status de infección por virus de Epstein Barr, expresión de CD 15, enfermedad voluminosa, beta 2 microglobulina y síntomas B. Es aplicable a los linfomas T NOS y a los angioinmunoblásticos, permitiendo definir tres grupos pronósticos con sobrevida global media de 37 vs 23 y vs 6 meses. (Tabla 3).

En el linfoma angioinmunoblástico se ha propuesto un índice especial (PIAI) consistente en: edad >60 años, PS >2, más de un sitio extranodal, síntomas B, plaquetas <150.000 x mm³.

Tabla 2. Grupos Pronósticos según PIT

Grupo	n	Factores pronósticos	SG a 5 años	SG a 10 años
G1	64	0	62 %	55 %
G2	108	1	52 %	38 %
G3	83	2	32 %	18 %
G4	67	3-4	18 %	12 %

Tabla 3. Comparación de sistemas pronósticos

Score	Parámetros	Subtipo AP aplicable	Resultado	Referencia
IPI	Estadio EN Edad LDH PS	Todos los linfomas T IPI > 3 en ALCL es de mal pronóstico (inde- pendiente del ALK + o neg)	Diferente SG entre 0/1 vs 4/5	NEJM, 1993
PIT	MO PS Edad LDH	T Nos (ALCL suele no afectar MO) Si se usa en ALCL, da resultados similares en formas ALK + y neg	Superior al IPI en T NOS PIT simplificado (2 grupos) es superior al IPI simplificado	Gallamini, Blood 2004
Índice de Bo- logna	Edad PS LDH Ki 67 mayor 80 % Status VEB Expresión de CD 15	T NOS y AITL	Distingue tres grupos. SG de 37 vs 23 vs 6 meses	Went, JCO 2006
GEP	Activación de NF kb	T NOS	SG 25 meses vs 12 meses para los que no la activan	Martínez Delgado, Leucemia 2005

Tratamiento

Los linfomas T periféricos inespecíficos (T-NOS) han mostrado respuestas insuficientes y de corta duración con los esquemas quimioterápicos convencionales. En la primera línea de tratamiento se han propuesto esquemas tales como: CHOP 21, CHOP 14, CHOEP, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOCH y DA-EPOCH, SMILE (con L asparaginasa propuesto especialmente para los linfomas T NK). Con CHOP y esquemas similares, se obtienen remisiones completas en el 50 % de los casos, con tasas de supervivencia a 5 años del 25 al 45 %, existiendo diferencias entre pacientes con IPI de bajo y alto riesgo (64% vs 22%).

El grupo alemán ha reportado mejores resultados con el agregado de etopósido a las drogas del CHOP (CHOEP), con beneficio más evidente en los linfomas a grandes células anaplásico ALK + y en jóvenes, con tendencia a mejorar la supervivencia libre de eventos a 3 años en otros subgrupos (Tabla 4). De allí que algunos grupos recomienden el tratamiento de primera línea con esquemas infusionales como el EPOCH o su variante DA-EPOCH, éste último con dosis ajustadas de etopósido, ciclofosfamida y doxorubicina de acuerdo a la tolerancia hematológica de los ciclos precedentes.

AITL constituye un grupo heterogéneo que en algunos casos podría ser tratados solamente con corticoides o inmunosupresores como ciclosporina.

Tabla 4. Esquema CHOEP. Respuesta según subtipos

CHOEP	SLE 3 años	Sobrevida global 3 años
Anaplásico ALK +	76 %	90 %
Anaplásico ALK neg	46 %	62 %
Angioinmunoblástico	50 %	67.5 %
T NOS	41 %	54 %

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio randomizado de fase 3 ECHELON 2, que comparó CHOP vs Brentuximab vedotin (un antiCD30 conjugado con la monometilauristatina E) + CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y corticoides en las mismas dosis del CHOP), en la primera línea de tratamiento de linfomas T periféricos CD30 +.

En una serie de 452 ingresados (226 en cada rama) se obtuvieron diferencias significativas en las tasas de RC (68 % para la rama en estudio vs 56 % para la rama de CHOP, con una p de 0.0066) y respuestas globales (83 % vs 72 % con una p de 0.0032). Con un seguimiento de 36.2 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48.2 meses para la rama de BV+CHP vs 20.8 meses para CHOP (p 0.011), con ventajas en la supervivencia global. Ello representa un 29 % de reducción del riesgo de progresión y 34 % de reducción del riesgo de muerte. El beneficio en SLP se observó en todos los subgrupos analizados, si bien fue más significativo en los linfomas anaplásicos, los que constituyeron el grupo mayoritario de pacientes incorporados.

En cuanto a los eventos adversos, el perfil de seguridad fue similar al del CHOP, tanto en términos de neuropatía periférica como toxicidad hematológica, no obstante se recomienda profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias.

Estos resultados determinaron que fuera aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea del linfoma a grandes células anaplásico y otros linfomas T CD30 + como la linfadenopatía angioinmunooblástica y el linfoma T periférico. Esta indicación en primera línea de linfomas T aún no se encuentra aprobada en el país al momento de redacción de esta guía.

Rol del trasplante

Dado el mal pronóstico global de los linfomas T periféricos con la quimioterapia (QT) convencional, algunos autores proponen la consolidación con altas dosis de QT (TAMO) una vez alcanzada la remisión completa con el tratamiento de primera línea en los linfomas T NOS, los angioinmunooblásticos y los linfomas a grandes células anaplásicos ALK negativos.

En los linfomas a grandes células anaplásicos ALK positivos, el TAMO quedaría reservado como consolidación en recaídas quimiosensibles, si bien algunos autores lo proponen luego del tratamiento de primera línea para los pacientes con factores pronósticos desfavorables.

Los resultados del TAMO en primera remisión completa son alentadores con supervivencia global del 50% a los 5 años, pero estos resultados podrían deberse a la selección de pacientes, dado que aún no hay estudios randomizados que confirmen la utilidad de la consolidación con TAMO.

El trasplante alogénico convencional no ha sido suficientemente evaluado en este grupo de pacientes.

Corradini y colaboradores han publicado los resultados obtenidos con trasplante alogénico de intensidad reducida (miniALLO) con supervivencia estimada del 61% a 5 años y supervivencia libre de eventos del 51%, constituyéndose en una opción para pacientes jóvenes recaídos, con donante histoiéntico. También ha sido propuesto como consolidación luego de autotrasplante en pacientes de alto riesgo.

Profilaxis del SNC

Los factores de riesgo, la modalidad y el valor de la profilaxis del sistema nervioso central no han sido bien definidos en los linfomas T. Frente a la falta de estudios específicos, algunas guías utilizan los mismos criterios usados en el linfoma difuso de células grandes B.

Linfoma T recaídos y refractarios

Regímenes que incluyen platino o etopósido han sido sugeridos en primera recaída con tasas de respuesta promedio entre 50 y 70 %.

Pueden ser considerados diversos esquemas quimioterápicos que incluyan gemcitabina si ésta no hubiese sido utilizada en la primera línea de tratamiento.

La bendamustina también ha sido propuesta en estos casos.

Las tasas de RC y RP de los LNH-T recaídos con los esquemas de rescate convencionales se observan en la Tabla 5.

Tabla 5. RC y RP con esquemas de rescate en LNH-T

	ICE Zelenetz et al	DHAP Velázquez et al	ESHAP Velázquez et al	GEM Zinzani et al
RC	28.4 %	37 %	37 %	30 %
RP	43.2 %	50 %	27 %	25 %

Brentuximab vedotin

El brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal conjugado que actúa como un potente agente anti-tubulina, dado que se liga al antígeno de superficie CD 30, liberando en el interior de la célula blanco a la monometilauristatina E, la cual produce rotura de la red de microtúbulos del huso mitótico, deteniendo las células en G2 y en fase de mitosis y llevándolas a la apoptosis.

Ha sido aprobado por la FDA para linfomas a grandes células anaplásicos CD 30 + en recaída. En el trabajo pivotal se obtuvieron tasas de RC del 59 % (52 % para ALK neg y 69 % para ALK +) con respuestas globales del 86 % (81 % para ALK + y 88 % para ALK neg), duración media de respuesta de 13.2 meses y sobrevida libre de progresión media de 14.6 meses, independiente del status ALK. Podría tener un rol en otros LT NOS que expresan CD30.

Pralatrexate

Se trata de un antifolato con gran afinidad por el transportador de folatos reducidos (RFC), lo que permite su acumulación selectiva en las células tumorales.

La RFC es una oncoproteína fetal altamente expresada en el tejido fetal y las células tumorales, que constituye el principal transportador de folatos y antifolatos al interior celular. De esta manera, la incorporación del pralatrexate al interior celular es 14 veces mayor que la del metotrexate.

Actúa como inhibidor competitivo de la dihidrofolocorreductasa con mayor potencia citotóxica que el metotrexate.

El pralatrexate, ha sido aprobado por la FDA, siendo utilizado en linfomas T periféricos en el estudio PROPEL que incluyó 109 pacientes, la mayoría de ellos con varias líneas previas de QT, incluso recaídos a trasplante. En dosis de 30 mg/m² semanales x 6 dosis, mostró 29 % de respuestas globales luego del primer ciclo, permitiendo en varios casos que los pacientes pudieran ser llevados a trasplante. Se encuentra en marcha un estudio en combinación con CHOP

Inhibidores de histona deacetilasa

Por su efecto inhibitorio, induce la acetilación de histonas lo cual aumenta la expresión de genes supresores de tumor y la acumulación de proteínas acetiladas, impidiendo la progresión del ciclo celular, la angiogénesis y llevando a las células a la apoptosis.

Presentan tasas de respuesta de aproximadamente 30%, hasta el momento de corta duración, sin embargo, los resultados son promisorios, cuando se los usa en combinación. Ejemplo romidepsin con palatrexate, con respuestas totales de 71% o romidepsin con lenaledomida con respuestas de 50% o asociados a esquemas de primera línea (ver Tablas 7 y 8).

En la Tabla 6 se resumen los resultados de los inhibidores de histona deacetilasa disponibles en nuestro país para el tratamiento de LNH T recaídos/refractarios.

Tabla 6. Resultados de inhibidores de histona deacetilasa en LNH T recaídos/refractarios.

	Romidepsin	Belinostat	Vorinostat
Respuestas globales	35-38 %	25.8 %	29.7 %
Duración de respuesta	8.9-17 meses	13.6 meses	
Comentarios	Aprobado FDA 2011	Estudio BELIEV	Linfomas T cutáneos

Lenalidomida

Dada su capacidad antiproliferativa, reguladora del microambiente y antiangiogénica, fue usada en casos aislados de linfadenopatía angioinmunoblástica refractaria.

Ciclosporina

Ha sido utilizada en el linfoma angioinmunoblástico al considerarlo una patología con desregulación inmune. Se la ha usado en dosis de 3 a 5 mg/kg vía oral, por 6 a 8 semanas, luego 50 mg cada 1 a 3 semanas, seguidos por una dosis de mantenimiento.

Esquemas combinados

En la Tabla 5 se describen algunos esquemas de combinación de nuevos agentes con poliquimioterapia y en la Tabla 6 esquemas con dobletes y tripletes de nuevos agentes. Varios de ellos son estudios de fase 1 o fase 2, con escaso número de pacientes y resultados muy preliminares, tratándose de combinaciones no aprobadas en nuestro medio.

Tabla 7. Esquemas de combinación de nuevos agentes y poliquimioterapia

Régimen	Fase	Pacientes	Puntos finales	Eventos adversos	Referencia
Lenalidomida + CHOEP	I	12 ptes LNH T. Primera línea	End point primario ORR	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, fiebre, diarrea, hipotensión, mucositis	Lunning et al. 2017.
Lenalidomida + CHOP	II	37 ptes añosos con AITL. En recaída	ORR 54 %	Neutropenia, trombocitopenia, trombosís. No segundas neoplasias	Safar et al. 2015.
COEP alternando con pralatrexate	II	33 LNH T estadios II-IV. Primera línea	ORR 70 %, RC 52 %, SLP 2 años 39 %, SG 2 años 60 %.	Anemia, plaquetopenia, neutropenia febril, mucositis, sepsis, aumento de creatinina y transaminasas	Advani et al. 2016.
Everolimus + CHOP	II	30 ptes LNH T. Primera línea	ORR 90 %, SG 2 años 70 %, SLP 2 años 33 %. Mediana de SLP no alcanzada.	Neutropenia, trombocitopenia, mucositis, síntomas gastrointestinales, neuropatía periférica, hematuria por virus BK, infección por herpes, aumento de transaminasas, muertes por neumonía.	Kim et al. 2016.
Romidepsina + CHOP	II	19 ptes CTCL y LNH T. R/R	ORR 68 % SLP 18 meses 57 % SG 18 meses	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, deterioro general, infección pulmonar, vómitos	Dupuis et al. 2014.
Brentuximab + CHP	III	226 ptes LNH T periféricos. Primera línea.	ORR 83 % RC 68 %. Mediana de SLP del 48.2 meses con seguimiento de 36 meses.	Neuropatía periférica, neutropenia febril, anemia.	Horwitz et al. 2018.

Tabla 8. Esquemas de dobletes y tripletes de nuevos agentes

Terapia de combinación	Fase	Pacientes	Punto final	Efectos adversos	Referencia
Pralatrexate y romidepsin	I	14 ptes. LNH T R/R	ORR 71 % SLP 4.4 meses. SG 12.4 meses	Mucositis, trombocitopenia	Amengual et al. 2017
Romidepsin y azacitidina	I/IIa	5 ptes. LNH T R/R	ORR 80 % RC 40 %	Neutropenia, trombocitopenia	O'Connor et al 2017.
Lenalidomida y vorinostat	I/II	8 ptes LNH T R/R	ORR 25 %. Mediana SLP 2.2 meses. SG 6.7 meses.	Trombocitopenia, leucopenia, anemia y neutropenia	Hopfinger et al. 2014
Romidepsina y lenalidomida	I/II	11 ptes. LNH T R/R	ORR 50 %. Mediana de SLE 13.5 semanas	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, anomalías electrolíticas.	Mehta-Shah et al. 2015.
Romidepsina, lenalidomida y carfilzomib	II	16 ptes. LNH T R/R	ORR 45.5 %. RC 35.4 %. RP 9 %. Mediana SLE 13.6 semanas	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, diarrea, disnea, edemas, neutropenia febril, fiebre, debilidad, infección, TVP.	Mehta-Shah et al. 2017.

Conclusiones

El manejo de los linfomas T periféricos plantea aún importantes desafíos, en parte por las dificultades diagnósticas por su aspecto histológico muchas veces “inocente” y la ausencia de marcadores de clonalidad. Desde el punto de vista terapéutico, los resultados son todavía desalentadores, debiéndose aún definir con mayor precisión el lugar del trasplante en sus diversas modalidades, y el rol de las nuevas drogas, las cuales incrementarían su actividad en esquemas combinados

Anexo

Descripción de los esquemas de quimioterapia

CHOP			
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
EPOCH			
ETOPÓSIDO	50 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 5
DOXORRUBICINA	10 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
VINCRISTINA	0.4 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
PREDNISONA	60 mg /m ²	VO	Días 1 al 5
FILGRASTIM	5 mcg/kg/día	SC	Desde día 6 hasta recuperación de PMN
Ciclos cada 21 días			
DA-EPOCH			

ETOPÓSIDO	50 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 5
DOXORRUBICINA	10 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
VINCRISTINA	0.4 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
PREDNISONA	60 mg /m ²	VO	Días 1 al 5
FILGRASTIM	5 mcg/kg/día	SC	Desde día 6 hasta recuperación de PMN
En el esquema de dosis ajustadas (DA), se incrementa en un 20 % la dosis de CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA y ETOPOSIDO en cada ciclo, si los PMN en el nadir del ciclo previo se hallaron por encima de 500 x mm ³ .			
Ciclos cada 21 días			
CHOEP			
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
HyperCVAD			
Alterna 4 ciclos A y 4 ciclos B			
FASE A (ciclos 1, 3, 5 y 7)			
CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m ²	IV (en 3 hs)	c/12 hs. Días 1 al 3 (6 dosis)
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 4, ó
	16.6 mg/m ² /d	IV continua	Días 4 a 6
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 4 y 11
DEXAMETASONA	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4 y 11 al 14
MESNA	600 mg/m ²	IV continua	Días 1 al 3.
Comenzar 1 hora antes de la ciclofosfamida y finalizar por lo menos 12 hs después de última dosis de CFM			
FILGRASTIM hasta 10 mcg/kg/día (usualmente se usa 5 mcg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm ³			
Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de DOXORRUBICINA)			
Ciclos cada 21 días			
FASE B (ciclos 2, 4, 6 y 8)			
METOTREXATE	200 mg/m ²	IV (en 2 hs)	Día 1, seguido por
METOTREXATE	800 mg/m ²	IV (en 22 hs)	Día 1
CITARABINA (*)	3000 mg/m ²	IV (en 2 hs) c/12	Días 2 y 3 (4 dosis)
LEUCOVORINA	50 mg	IV c/6 hs empezando 12 hs después del final del goteo de MTX x 2 dosis	
LEUCOVORINA	15 mg	VO c/6 hs x 8 dosis	

FILGRASTIM		hasta 10 mcg/kg/día (usualmente se usa 5 mcg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm ³
Gotas oftálmicas con dexametasona		
Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de CITARABINA)		

Bibliografía

- Swerdlow S, Campo E, Pileri S et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390
- Moroch J, Copie-Bergman C, de Leval L et al. Follicular peripheral T-cell lymphoma expands the spectrum of classical Hodgkin lymphoma mimics. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11): 1636-1646.
- NCCN Guidelines version 2.2018 Non Hodgkin Lymphomas.
- Zang Y, Xu W, Liu H, Li J. Therapeutic options in peripheral T cell Lymphoma . *Journal of Hematol and Oncol*. 2016 9:37.
- Moscowitz A, Lunning M, Horowitz S. How I treat the peripheral T cell Lymphomas. *Blood*. 2014 123: 2636-2644.
- Nicolae A, Pittaluga S, Venkataraman G et al. Peripheral T-cell lymphomas of follicular T-helper cell derivation with Hodgkin/Reed-Sternberg cells of B-cell lineage: both EBVpositive and EBV-negative variants exist. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):816-826.
- Parilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014;124(9): 1473-1480.
- Laurent C, Delas A, Gaulard P et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcome. *Ann of Oncol*. 2016; 27: 306-314.
- Clemens M, Horwitz S. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017; 37(3); 285-289.
- Adams W, Culberston E, Deva A et al. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42000 implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017; 140 (3).
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral Tcell and natural killer/T cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4124-30.
- Gallamini et al. Peripheral T cell Lymphoma (u). A new prognostic model from a retrospectiv Multicentric Clinical Study. *Blood*. 2004; 7: 2474-2479.
- Rodriguez J, Corradini P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for T cell Lymphomas, in T Cell Lymphomas, Foss F eds. Humana Press. 2013, pag 229-242.
- Corradini P et al. Graft versus lymphoma effect in relapsed peripheral T cell non Hodgkin 's lymphomas after reduced intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004; 22; 2172-2176.
- Markham MJ, Dang NH. Syndromes and Clinical Management Issues Associated with T cell Lymphomas, in T Cell Lymphomas, Foss F, eds. Humana Press. 2013, pag 317-331.
- Federico M, Rudiger T, Bellei M et al. Clinicopathologic Characteristics of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Analysis of the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):240-6.
- Bechers M, Hul G. Therapy refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma in complete remission with lenalidomide. *Eur J Haematol*. 2013 Feb; 90 (2):162-3.
- Mosalpuria K, Bocieg G, Vose J. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Management *Semin Hematol*. 2014 Jan;51(1):52
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R et al. ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393: 229-240.
- Ma H Ma H, Davarifar A, Amengual JE et al. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Feb;13(1):13-24.

Linfomas Cutáneos T



Son un grupo de desórdenes caracterizados por la localización de linfocitos malignos en la piel. Se clasifican de acuerdo a la WHO-EORTC (Tabla 1). Los linfomas cutáneos de células T representan aproximadamente el 75% de los casos (50% corresponden a micosis fungoides (MF) y 25% a otros linfomas T no MF), mientras que el 25% restante está representado por los linfomas cutáneos de células B.

Tabla 1. Clasificación WHO-EORTC de linfomas cutáneos

Linfomas cutáneos de células T y de células NK

- a. Micosis fungoides (MF)
- b. Variantes y subtipos de la micosis fungoides
 - i. Micosis fungoides foliculotrópica
 - ii. Reticulosis pagetoide
 - iii. Piel laxa granulomatosa
- c. Síndrome de Sézary
- d. Leucemia/linfoma T del adulto
- e. Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos CD 30 +
 - i. Linfoma a grandes células anaplásicas primario cutáneo
 - ii. Papulosis linfomatoide
- f. Linfoma de células T tipo paniculítico subcutáneo
- g. Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal
- h. Linfoma de células T “símil Hydroa Vacciniforme”
- i. Linfoma T periférico no especificado (NOS) primario cutáneo
 - i. Linfoma de células T CD 8 primario cutáneo agresivo epidermotrópico (provisional)
 - ii. Linfoma cutáneo de células T gamma/delta.
 - iii. Linfoma de células T primario cutáneo CD 4+ pleomórfico de células de pequeño y mediano tamaño (provisional)

Diagnóstico

- Cuadro clínico
- Histopatología con inmunohistoquímica
- CMF de SP ante la sospecha de células de Sézary.
- Estudio molecular para demostrar estirpe T (sólo en casos seleccionados).

Se recomienda realizar biopsias cutáneas múltiples.

Estadificación

1. Examen físico
 - Descripción de lesiones cutáneas (parches, placas, eritrodermia, lesiones tumorales y/o ulceradas) con estimación del porcentaje de superficie corporal afectada.
 - Adenopatías palpables: consignar si son mayores de 1.5 cm de diámetro mayor, irregulares, en conglomerado o fijas.
 - Organomegalias
2. Laboratorio
3. Imágenes
 - Sólo Rx de tórax y ecografía de grupos ganglionares periféricos en estadio IA y en pacientes seleccionados con IB.
 - TAC tórax, abdomen y pelvis ó PET/Tc en el resto.
4. Biopsia ganglionar: en adenopatías mayores de 1.5 cm de diámetro y/o ganglios firmes, irregulares, fijos o en conglomerado. Preferentemente seleccionar adenopatías en sitio de drenaje de lesiones cutáneas o adenopatías con mayor captación en el PET/Tc
5. Biopsia de médula ósea. No sería necesaria en estadios iniciales.

Linfomas primarios cutáneos de células T

Micosis fungoides (MF)

En la forma clásica las lesiones son de lenta evolución y pasan por tres etapas clínico-patológicas: 1: etapa macular (histología puede ser inespecífica), 2: etapa de placa (lesiones más infiltradas e histología diagnóstica de MF), y 3: etapa tumoral (lesiones que frecuentemente se ulceran, pueden coexistir con máculas o placas y pueden sufrir transformación a células grandes).

Las formas no clásicas o variantes de la MF incluyen la MF foliculotrópica (peor pronóstico, suele transformarse), la reticulosis pagetoide (evolución más lenta) y la MF piel laxa granulomatosa.

IF de la MF: CD 3+, CD 45RO+, CD4+ (80% de casos) con delección de marcadores pan T (CD5, CD2, CD7).

Síndrome de Sézary (SS)

Es la tríada de eritrodermia exfoliativa generalizada (puede tener islotes de piel no comprometida), linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas en piel ganglios y SP. Para su diagnóstico se requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de células de Sézary de 1000 células por mm³ o mayor.
- Expansión de células T CD 4 + con una razón CD4/CD8 de 10 o mayor.
- Presencia de células T clonales en SP por biología molecular.
- IF anormal incluyendo pérdida de CD 7 ($\geq 40\%$) o CD26 ($\geq 30\%$)

Desórdenes linfoproliferativos CD 30+, cutáneos primarios.

- **LTC anaplásico de células grandes CD30+**: nódulo, tumor, a veces pápulas que luego se ulceran, con localización en tronco o miembros. Diseminación extracutánea a ganglios regionales (10% de casos). Pronóstico favorable (80-90% sobrevive a los 10 años). Buena respuesta a la RT local.

- **Papulosis linfomatoide**: pápulas diseminadas en tronco y miembros inferiores, pápulo-nodulares necróticas o nodulares. Escasas o múltiples, y en diferentes estadios evolutivos. Pueden remitir espontáneamente en dos meses, aunque hay casos que duran años. Pueden dejar hipo, hiperpigmentación o cicatrices. Las células CD 30+ (de acuerdo a la variante se presentan en mayor o menor número) se acompañan de linfocitos T, células sternbergoides, neutrófilos y eosinófilos.

Linfoma de células T, tipo paniculítico subcutáneo

Se origina primariamente en tejido celular subcutáneo. Placas infiltradas, induradas, tumores, que pueden ulcerarse. Más habitualmente en piernas. En más del 20% se asocia a enfermedades autoinmunes. Dos formas evolutivas: una indolente y crónica, la otra rápida y agresiva que tiende a comprometer hígado, médula ósea y pulmón, y puede asociarse a síndrome hemofagocítico.

Linfoma cutáneo a células T, simil hydroa vacciniforme

Infrecuente. Se asocia al virus de EB. Casi exclusivo de niños en Asia y América latina: erupción polimorfa con pápulas, vesículas, edema, ampollas, úlceras y costras en áreas fotoexpuestas. Mal pronóstico.

Linfoma T/ NK extranodal, tipo nasal.

Compuesto por células NK CD 56 +. Placas o tumores en tronco y extremidades con tendencia a la ulceración. Puede ser destructivo en la zona centroracial. Curso agresivo, con supervivencia de 12 a 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

Linfomas cutáneos T periféricos no especificados (NOS)

Incluye tres entidades en la clasificación de la WHO-EORTC:

Linfoma de células T epidermotrópico CD 8 + agresivo (provisional)

Linfoma cutáneo de células gama /delta (entidad definitiva)

Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórfico de células de pequeño y mediano tamaño (provisional).

Tratamiento de la micosis fungoides

Requiere del manejo interdisciplinario de patólogos, dermatólogos, radioterapeutas y hematólogos, todos ellos familiarizados con la entidad.

La MF es una enfermedad indolente en estadios iniciales, con gran variabilidad en la presentación clínica. Afecta la calidad de vida por los cambios en la apariencia de la piel, el prurito o las deformidades de la piel, incluso en etapas iniciales. En estadios avanzados, los problemas cutáneos locales se asocian a alteraciones sistémicas con aumento de infecciones y segundas neoplasias.

Al momento actual no existe ninguna opción curativa, por ello el tratamiento deber estar dirigido a lograr una remisión tan larga como sea posible, con drogas que puedan usarse en forma prolongada y con adecuado margen de seguridad terapéutica.

La elección del tratamiento deberá basarse primordialmente en el estadio (Tablas 2, 3 y 4), además de considerar otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc.), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad vinculable al tratamiento, la accesibilidad y el costo-beneficio de las diversas alternativas terapéuticas.

Tabla 2. Clasificación en estadios de la enfermedad

Estadio		Descripción	
I		Parches y placas	Estadios limitados
	IA	Menos del 10% de la SC	
	IB	Más del 10% de la SC	
II A		Adenopatías con AP negativa	Estadios avanzados
II B		Tumores cutáneos	
III		Eritrodermia generalizada	
IV	IV A	Adenopatías con AP positiva	
	IV B	Compromiso visceral	

SC: superficie corporal

Tabla N° 3. Clasificación TNM de MF y síndrome de Sézary (Revisión ISCL/EORT)

Piel	T1	Parches limitados, pápulas o placas que cubren menos del 10% de la superficie de la piel.
	T2	Pápulas o placas que cubren más del 10% de la superficie de la piel. T 2a: sólo parche. T 2 b: placa +/- parche.
	T3	Tumor de más de un 1 cm de diámetro
	T4	Eritema confluyente que cubre más del 80% de la superficie de la piel.
Ganglio	N0	Sin ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. No se requiere biopsia
	N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin compromiso histológico.
	N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Con compromiso histológico pero con histoarquitectura ganglionar conservada.
	N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Con compromiso histológico e histoarquitectura ganglionar afectada.
	NX	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin confirmación histológica.
Visceral	M0	Sin compromiso visceral
	M1	Compromiso visceral (debe contar con confirmación patológica). Especificar el órgano comprometido.
Sangre periférica	B0	Ausencia de compromiso sanguíneo significativo (menos del 5% de linfocitos atípicos o células de Sézary).
	B1	Carga tumoral sanguínea baja. Más del 5% pero no llega al criterio de B2
	B2	Carga tumoral sanguínea alta. Más del 1000/mcl de linfocitos atípicos (células de Sézary), ó CD4/CD8 mayor de 10, o más de 40% de células CD4+/CD7 neg o más de 30% de células CD4+/CD26 neg

Tabla 4. Estadios clínicos de la MF y SS

	T	N	M	B
I A	1	0	0	0-1
I B	2	0	0	0-1
II A	1-2	1-2	0	0-1
II B	3	0-2	0	0-1
III A	4	0-2	0	0
III B	4	0-2	0	1
IV A1	1-4	0-2	0	2
IV A2	1-4	3	0	0-2
IV B	1-4	0-3	1	0-2

Los pacientes con estadios iniciales (65 a 85% de los pacientes de reciente diagnóstico), generalmente sólo requieren tratamientos dirigidos hacia la piel, y pueden no requerir nunca tratamientos sistémicos. El tratamiento sistémico tiene una eficacia moderada y riesgo de toxicidad, por lo que debe ser racionalmente reservado para pacientes con estadios avanzados (II B a IV B) o pacientes con estadios precoces (I A y II A) pero con enfermedad recaída o refractaria luego de múltiples terapias cutáneas.

Las opciones terapéuticas incluyen terapias dirigidas a la piel y tratamientos sistémicos.

Terapias dirigidas a la piel

La elección depende de la extensión y el tipo de las lesiones cutáneas.

A. En **lesiones cutáneas localizadas**, las opciones son:

- 1. Corticoides tópicos: (clobetazol, betametasona 0.05%, mometasona 0.1%).** Sencillo. Útil en estadios en placa. Inducen apoptosis de LT malignos y disminuyen las células Langerhans lo que interrumpe su estímulo a los LT malignos. Se usan en lociones, cremas, o ungüentos. RC del 60-65% y RP del 30% en IA, y RC 25% y RP 57% en IB. Muestran toxicidad cuando se usan en áreas extensas y por largos períodos. En placas más gruesas pueden ser usados en forma intralesional.
- 2. Carmustina tópica (BCNU)**
Produce pocas reacciones locales (5%), pero mayor toxicidad cutánea a largo plazo (telangiectasias y riesgo de otros cánceres de piel en tratamientos prolongados). Tiene absorción sistémica, por lo que requiere monitoreo hematológico y un tiempo más limitado de tratamiento. Se prepara una solución con 10 mg de la droga en 60 cc alcohol 95%, ó 20 a 40% en base oleosa. Útil en lesiones limitadas.
- 3. Retinoides tópicos: gel de bexarotene.** *No disponible en el país.* Útil en enfermedad limitada. Terapia simple, bien tolerada (sólo algunas reacciones locales). Respuestas globales del 60% en estadios IA y IIA con 21% de RC.

B. Las **lesiones cutáneas más extensas** pueden ser tratadas mediante:

1. PUVA.

Consiste en el tratamiento con 8-metoxipsoralenos por VO (fotosensibilizador) seguida por la exposición controlada a la luz ultravioleta de onda larga (UVA) en una cámara especialmente diseñada para ello. La profundidad de penetración efectiva de la UVA es dentro de epidermis y dermis superficial (ideal para MF en estadios de parches o de placas con mínima infiltración).

Fase de inducción (hasta 6 meses): dos a cuatro veces por semana.

Fase de mantenimiento: frecuencia decreciente de aplicaciones, hasta 1 por mes.

Complicaciones agudas: eritema y formación de ampollas.

Complicaciones a largo plazo: cataratas y tumores secundarios de piel (con dosis acumulativas mayores a 1200 J/cm²).

Respuestas globales del 95% con RC de 58 a 83%, dependiendo de la extensión del compromiso cutáneo. La mediana de duración de respuesta es de 43 meses.

La respuesta en pacientes con placas muy infiltradas o tumores puede acelerarse agregando RT local. Puede combinarse con retinoides, rexinoides e interferón.

2. Radioterapia

Se utiliza en sus diversas modalidades.

- a. **Radioterapia superficial localizada:** útil en lesiones únicas y/o en placas gruesas. Dosis de 10 Gy se utilizan como tratamiento sintomático (prurito). Dosis de 30 Gy pueden ser curativas. Remisiones prolongadas de 40 a 60% a 5 años para IA vs 10% para estadios avanzados.
- b. **Electron BEAM o baño de electrones:** útil en grandes superficies de piel (IB con enfermedad lentamente progresiva). La disponibilidad de la técnica es limitada. Requiere cuidadosa dosimetría (“boost” en áreas “escondidas” como la zona pudenda). Utiliza un acelerador lineal que emite electrones que penetran en piel en una profundidad limitada (menos 5 mm). Menos del 5% de la dosis penetra hasta 2 cm. Dosis de 15 a 20 Gy para el tratamiento sintomático. Dosis de 30 a 36 Gy en 8 a 10 semanas logran RC del 94%. Raramente el ciclo de tratamiento se repite más de 1 vez en el mismo paciente.

Tratamientos sistémicos

Incluyen terapias “biológicas” y quimioterapias

A. Terapias biológicas

Provocan una respuesta habitualmente lenta y parcial. No suelen causar inmunosupresión y carecen de toxicidad acumulativa, de allí que suelen usarse por largos períodos para mantener la respuesta obtenida.

1. Retinoides

Las drogas del grupo disponibles en nuestro medio son la isotretinoína (1 mg/kg/día) y el bexarotene. El bexarotene se utiliza en dosis de 300 mg/m²/día, por VO. Respuesta global de todos los estadios del 45%, con duración media de rta de 42.7 semanas. Puede asociarse con otros tratamientos. Resulta muy útil para mantener las respuestas obtenidas con otras terapias (por ejemplo: PUVA). La toxicidad más significativa incluye la hipertrigliceridemia y el hipotiroidismo (ambos reversibles), rash y cefalea. La mielosupresión es poco frecuente (leucopenia 11%). No debe usarse gemfibrozil concomitante porque exacerba la hipertrigliceridemia.

2. Interferón Alfa

Efectos antiproliferativos, citotóxicos e inmunomodulares. La respuesta se correlaciona con el estadio, la intensidad de los tratamientos previos y la dosis de interferón. Desde dosis moderadas (3 millones tres veces por semana) a dosis altas (15 millones/día). Vía SC. Efectos adversos habituales del interferón.

Globalmente: RC 20% y RP 50%. La tasa de rta es dependiente de la dosis (respuestas globales del 38% con dosis bajas a 79% con dosis altas). Estas cifras se incrementan cuando se usa combinado con PUVA (80% de respuestas), o retinoides. Duración de respuesta es de 6 meses, pudiendo observarse largas remisiones.

3. Fotoféresis extracorpórea (“PUVA extracorpóreo”)

Se administra el psoraleno por VO, realizándose dentro de las dos horas una leucoaféresis en la que se separan las células mononucleares. La fracción enriquecida de linfocitos, combinado con el plasma rico en psoralenos, pasa a través de un circuito extracorpóreo donde es expuesto a la radiación UVA, siendo luego reinfundido al paciente. Generalmente el paciente es tratado dos días consecutivos, una vez por mes. Mecanismo de acción no dilucidado (efecto linfotóxico directo o mecanismo de respuesta inmunológica).

La respuesta puede observarse luego de 6 meses de tratamiento. Tasa global de respuesta del 83%. La mitad de los pacientes mejoran hasta el 50% de las lesiones.

Menor beneficio en pacientes con SS con eritrodermia y alto número de células T neoplásicas circulantes. En estos casos suele asociarse a interferón y/o bexarotene.

4. Vorinostat.

Inhibidor de histona deacetilasa clase I y II. Dosis 400 mg/día VO.

Respuestas globales del 30%, con reducción del prurito en el 58% de los pacientes y mejoría objetiva en el 33% de los SS. Tiempo medio para la respuesta es menor de 2 meses. Duración de rta mayor de 6 meses, pudiendo observarse respuestas más durables.

Eventos adversos: fatiga, letargia, trombocitopenia, alteración del gusto, aumento de creatinina y prolongación del intervalo QT. Eventos trombóticos (4.7%). Se recomienda control de hemograma, ionograma, glucemia y función renal cada dos semanas por dos meses, y luego mensualmente. Ante toxicidad reducir la dosis a 300 mg/día x 5 o 7 días a la semana. No requiere ajuste de dosis en sujetos mayores de 65 años. No debe asociarse a otros inhibidores de histonas como el ácido valproico. Puede potenciar a los anticoagulantes orales. No hay datos sobre uso en combinación con PUVA, IFN o MTX.

5. Romidepsina

Inhibidor de histona deacetilasa. Dosis: 14 mg/m² los días 1, 8 y 15 del ciclo, cada 21 días. Respuestas globales: 39%, con 16% de RC. El tiempo para la respuesta es de dos meses, con una duración de rta de 15 meses. Toxicidad: plaquetopenia grado 3-4 en el 7%, neutropenia grado 3-4 en el 5% y alteraciones de la onda T del ECG en el 4% de los pacientes tratados.

Los agentes mencionados precedentemente pueden ser usados en monoterapia o en esquemas combinados: bexarotene + PUVA + inmunomoduladores, o bexarotene (150 a 300 mg/m²) + vorinostat (300 a 400 mg VO).

6. Brentuximab vedotin (anti CD 30)

La utilidad del tratamiento con brentuximab vedotin (BV) en estos pacientes recaídos/refractarios fue demostrado por el estudio multicéntrico, randomizado, de fase 3 ALCANZA en el que se incluyeron pacientes adultos con micosis fungoides y linfoma a grandes células anaplásico CD30+ R/R. Los mismos fueron randomizados entre dos ramas: una rama experimental en la que recibieron BV en dosis de 1.8 mg/kg cada 3 semanas x 16 ciclos vs una rama control a elección del investigador entre bexarotene VO 300 mg/m²/día o metotrexate VO en dosis de 5 a 50 mg/una vez por semana, ambos por 48 semanas.

El estudio incorporó 64 pacientes en cada rama. Con una mediana de seguimiento de 22.9 meses, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta global objetiva a los 4 meses fue del 56.3% en la rama de BV vs 12.5% en la rama control. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17.2 meses para la rama experimental vs 3.5 meses para la rama control. Se reportaron eventos adversos G3-4 en el 41% de la rama con BV vs 47% en la rama control. La neuropatía periférica se observó en el 67% de los pacientes tratados con BV vs 6% en la rama control. Los resultados permitieron la rápida aprobación por parte de la FDA del BV en estos pacientes recaídos/refractarios y con indicación de tratamiento sistémico,

B. Quimioterapia

Comparados con los agentes biológicos, suelen mostrar respuestas más rápidas y en un porcentaje mayor de pacientes. No obstante se asocian frecuentemente a inmunosupresión y toxicidad acumulativa, lo cual hace que queden reservados a estadios avanzados de la enfermedad o en casos refractarios.

1. Metotrexate en dosis bajas

Bien tolerada por VO. Efecto dosis dependiente. Se utiliza en dosis desde 20-30 mg/sem hasta 60-70 mg/sem. RC del 12% y RP del 22%, que pueden ser durables. Monitorear citopenias y toxicidad hepática. Puede asociarse a corticoides, PUVA, alfa IFN.

2. Otras drogas y esquemas de QT

Gemcitabine, clorambucilo, doxorubicina liposomal, análogos de purinas, o esquemas de poliquimioterapia (CHOP, EPOCH).

El tratamiento con QT permite obtener alta tasa de rta pero de corta duración. Dichos tratamientos suelen asociarse a alta tasa de infecciones, secundarias a la colonización de piel y a las puertas de entrada cutáneas, debiendo ser considerado el uso de antibióticos profilácticos.

Síndrome de Sézary. Tratamiento de primera línea

Terapias combinadas: terapias sistémicas + terapias dirigidas a la piel

- Interferon alfa o gamma + PUVA.
- Metotrexate en bajas dosis + PUVA.
- Bexarotene + PUVA
- Inmunomoduladores: fotoféresis extracorpórea, interferón alfa o gamma, bexarotene solo o en combinación) + irradiación cutánea total con electrones.

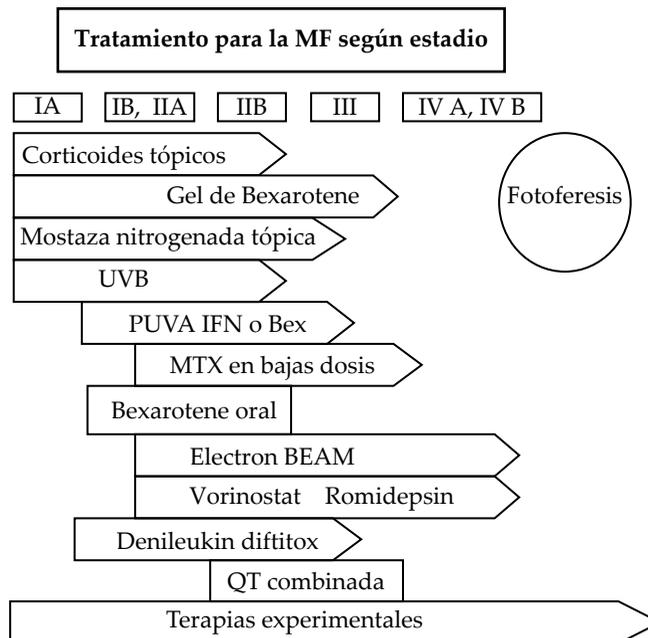
Terapias combinadas: sistémicas + sistémicas

- Interferon alfa + bexarotene
- Fotoféresis extracorpórea + otros inmunomoduladores (bexarotene, interferón alfa o gamma, metotrexate en dosis bajas solo o en combinación)
- Metotrexate en dosis bajas + interferón alfa

En síntesis:

- El tratamiento inicial de la MF deberá estar dirigido hacia la piel
- Si la enfermedad no pudiese ser suficientemente controlada, se agregará “terapia biológica” sistémica
- La poli quimioterapia agresiva raramente resulta adecuada

Una propuesta de tratamiento según estadio puede observarse en el **Gráfico 1**



Transoformación de la micosis fungoides

La transformación de la MF a un linfoma T de células grandes ocurre en el 8 al 39% de los casos. Desde el punto de vista anatomopatológico se diagnostica cuando aparecen células grandes (más de 4 veces el tamaño de los linfocitos pequeños) en más del 25% del infiltrado, o si dichas células forman nódulos microscópicos.

La transformación debe ser siempre sospechada, por lo que se recomienda biopsiar toda lesión tumoral de MF a fin de descartarla. Son factores de riesgo para la transformación: la edad, y la elevación de LDH y

beta dos microglobulina.

La transformación es un evento que confiere mal pronóstico, siendo factores desfavorables para sobrevida la transformación precoz y multifocal.

Si la enfermedad es unifocal, puede ser tratada con radioterapia local, pero en pacientes jóvenes y con enfermedad extensa se recomienda el tratamiento similar al de un linfoma T nodal: poliquimioterapia sistémica y consolidación con autotrasplante en primera remisión completa.

Bibliografía

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 3768-3785.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European J of Cancer*. 2006; 42: 1014-1030.
- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009; 114: 4337-4353.
- Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6: 436-442.
- Dummer R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008; 19: 72-76.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force for the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110: 1713-1722.
- Gniadecki R, Assaf C, Bagot M et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 433-440.
- Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2603-2606.
- Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Cancer*. 2003; 98: 993-1001.
- Mann BS, Johnson JR, Cohen MH et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T cell lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12: 1247-1252.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T cell lymphoma. *JCO*. 2007; 25: 3109-3115.
- Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33: 146-160.
- Duarte RF, Schmitz Nm, Servitje O et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 597-604.
- O'Connor OA. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2006; 18: 591-597.
- Vergier B, de Muret A, Beylot Barry M et al. Transformation of mycosis fungoides: clinico-pathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 2000; 95: 2212-2218.
- Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M et al. Prognostic factors in Sézary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol*. 1999; 9: 857-863.
- Prince H.M et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 17: 31266-7.
- Duvic M et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(32):3759-65.

Linfomas Cutáneos B



Los linfomas B cutáneos primarios son definidos como linfomas que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico. Son, después de los linfomas gastrointestinales, el segundo grupo de linfomas no Hodgkin extranodales más frecuentes, y representan el 20-25% de todo el grupo.

La incidencia de LPCB es de 3.1 por millón de personas según datos del SEER y predomina en varones, blancos no hispanicos y mayores de 50 años.

Tanto los linfomas B como las neoplasias de células plasmáticas pueden comprometer de manera primaria o secundaria la piel, siendo fundamental establecer el diagnóstico diferencial ya que su pronóstico es diferente.

Tabla 1. Características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas/moleculares

	LBZMCP	LCFCP	LBDCG,TP
Morfología	Células B neoplásicas esparcidas y/o colonizando folículos reactivos, alternando con numerosos linfocitos T. Agregados de células B benignas con o sin centros germinales y células plasmáticas.	Predominio de centrocitos grandes especialmente en lesiones difusas. Pueden verse blastos pero no conforman playas confluentes.	Predominio de playas confluentes de células de mediano a gran tamaño de tipo inmunoblastos o menos frecuentemente centroblastos.
Crecimiento	Nodular o difuso (menos frecuente)	Difuso (75%), mixto (20%), folicular (5%)	Difuso
Inmuno-fenotipo	CD20, CD79a y Bcl2+; CD5, CD10, CD23 y bcl6 negativo. CD43 +/-	CD20 y Bcl-6 +; Bcl-2 y CD10-/+; MuM-1 negativo	CD20, MuM-1 y Bcl-2 +; Bcl-6 +/-; CD10-
Aspectos genéticos/moleculares	t(11;18) y t(3;14) en una proporción de los LZMCP	PEG: B centrogerminal t(14;18), en 10-41%, sin significado clínico (más frecuente con pocos centroblastos). Variaciones en el número de copias Amplificación de la región 2p16.1(C-REL); delección de la región 14q11.2-q12	PEG: B activada. Traslocaciones Myc, Bcl-6 30-50% Variación en número de copias: del 6q (BLIMP1) 60%; del CDKN2A:67% Mutaciones activante del NF-KB:MYD88 (60%); CD79B (20%); CARD11 (10%); TNFAIP3/A20 (40%)

PGE: perfil de expresión génica

LBZMCP: linfomas B de la zona marginal cutáneo

LCFCP: linfoma B centrofolicular cutáneo primario

LBDCG, TP: linfoma B difuso de células grandes tipo de la pierna

Tabla 2. Características clínicas, evolución y pronóstico:

	LBZMCP	LCFCP	LBDCG,TP
Descripción	Pápulas, placas o nódulos rojo violáceos, solitarios o múltiples	Pápulas, placas o nódulos, solitarios o múltiples (miliares agrupados)	Tumores rojo azulados en 1 o ambas piernas, solitarios o múltiples
Localización	Tronco, extremidades superiores y cabeza (<frecuente)	Cabeza (cuero cabelludo, frente), cuello y tronco. Piernas 5% (peor pronóstico)	Piernas. Otras regiones 10-15%
Multi-focalidad	Habitual (no se asocia a peor pronóstico)	15% (no se asocia a peor pronóstico)	Factor pronóstico adverso
Clínica	Frecuencia: 25 % Edad (mediana): 50 Hombre/mujer: 2/1	60% 50 años 1.5/1	10-20% 70 años 1/ 2-4
Evolución	Recaídas cutáneas frecuentes	Recaídas cutáneas 30% (no indica progresión)	Recaídas cutáneas 65%
Diseminación extracutánea	<10%	5-10%,(MO, bazo, ganglios, TGI, pulmón); más frecuente si se localiza en las piernas (45% vs 8-9%). Localización en cuero cabelludo puede progresar a SNC.	50% especialmente a ganglios
Pronóstico	Excelente Sobrevida a 5 y 10 años: >95% y 90%	Excelente Sobrevida a 5 y 10 años: 95%y 89%	Pobre Sobrevida a 5 años: 50%

Diagnóstico

Biopsia escisional de una lesión con adecuado diámetro y longitud. Si se realiza punch el diámetro debe ser de 4 milímetros. Se requiere evaluación por un hematólogo experto.

Aunque algunas series refieren asociación del LBZMCP con la infección por *B. burgdorferi*, no hay recomendación para el uso de antibióticos. Dicho tratamiento estaría sólo indicado en áreas endémicas para la *Borrelia*, utilizando regímenes con ceftriaxona o amoxicilina.

Estadificación

Para definir LPC es imperativo descartar compromiso sistémico.

Luego de la estadificación, aproximadamente el 20% de los linfomas considerados a priori primarios resultan en realidad sistémicos, siendo el compromiso de la médula ósea la única evidencia de enfermedad extracutánea (11% de linfoma centro folicular y 2% en linfoma marginal).

Se deben realizar los estudios habituales de estadificación:

- Examen físico e interrogatorio
- Hemograma con química, LDH, β_2 microglobulina, proteinograma electroforético.
- TAC, \pm PET- TC
- BMO.

Tabla 3: Clasificación TNM

Clasificación TNM ISCL/EORTC: extensión de enfermedad		
T	T1	Compromiso solitario T1a: Lesión solitaria < 5 cm T1b: Lesión solitaria > 5 cm
	T2	Compromiso regional de la piel: múltiples lesiones en 1 o 2 regiones contiguas T2a: Toda la lesión está en un área circular < a 15 cm de dm T2b: Toda la lesión está en un área circular entre 15-30 cm de dm T2c: Toda la lesión está en un área circular > a 30 cm de dm
	T3	Compromiso cutáneo generalizado T3a: Lesiones múltiples que comprometen 2 regiones no contiguas T3b: Lesiones múltiples que comprometen \geq 3 regiones
N	N0	No hay compromiso clínico o patológico de ganglios
	N1	Compromiso de 1 región ganglionar periférica que drena la piel comprometida
	N2	Compromiso de 2 o más regiones ganglionares periféricas o compromiso de cualquier región ganglionar que no drena piel comprometida
	N3	Compromiso de ganglios centrales
M	M0	Sin evidencia de compromiso extracutáneo ni ganglionar
	M1	Compromiso extracutáneo, no ganglionar presente

Pronóstico:

- Subtipo histológico: factor pronóstico más importante. Linfoma tipo de la pierna: menor respuesta al tratamiento, mayor frecuencia de diseminación extracutánea, recaídas frecuentes y precoces; pobre sobrevida.
- Extensión compromiso cutáneo: impacto pronóstico en la duración de la remisión y en sobrevida, principalmente en los subtipos LPCZM y LPCF. En el LPCBCG-tipo de la pierna el riesgo de recaída es alto aún en las formas localizadas.
- CLUPI (índice pronóstico para linfoma cutáneo indolente): propuesto por IELSG. Considera 3 variables: LDH, morfología de la lesión (nódulos vs otros) y > 2 lesiones. Puntaje 0, 1 y \geq 2: SLE (5 años): 91, 64 y 48% respectivamente

Tabla 4. Tratamiento: recomendaciones

	EXTENSIÓN	PRIMERA LÍNEA	OTROS
LBZMCP	Lesión solitaria	Radioterapia local Cirugía	Antibióticos: considerar solamente en áreas endémicas.
	Multifocal	Observación Radioterapia local Rituximab IV Clorambucilo	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferon alfa o corticoides tópicos
LCFCP	Localizado	Radioterapia local Cirugía	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferon alfa o corticoides tópicos
	Multifocal	Observación Radioterapia local Rituximab IV	R-CVP R-CHOP
LBDCG,TP	Solitario/ Localizado	R-CHOP \pm radioterapia	En pacientes no candidatos a inmunoterapia podría considerarse Radioterapia local y/o Rituximab IV
	Multifocal	R-CHOP	

Consideraciones terapéuticas

LCFCP y LBZMCP: considerar características de la lesión, tamaño y localización.

- Lesión solitaria o limitada a un sitio
 - ✓ Radioterapia: 30 Gy (margen de 1 a 1,5 cm de piel sana). RC 100%. Recaída: 5%
 - ✓ Efectos adversos: alopecia, radiodermatitis, hiperpigmentación, atrofia, cáncer de piel
 - ✓ Cirugía escisional (margen de 5 mm de piel sana). Recaída local 25%
 - ✓ Terapéutica tópica: crema clobetazol 0,05%
- Lesiones múltiples generalizadas
 - ✓ Rituximab 375 mg/m² semanal por 4 a 6 cursos. 100% de respuesta global
 - ✓ Lesiones voluminosas generalizadas: R + clorambucilo, R-CVP

LBDCG, TP

R-CHOP ± radioterapia loco regional.

Recaída local 65%; progresión diseminada 35%

La mayoría de las recomendaciones son de nivel IV, grado B dado lo infrecuente de esta patología

Bibliografía

- Swerdlow A, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press, 2008.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
- Swerdlow S, Quintanilla-Martinez L, Willemze R et al. Cutaneous B-Cell Lymphoproliferative Disorders Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop.
- Senff N, Noordijk K, Bagot M et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008.112; 1600-1609.
- Haverkos, Tyler, Gru, Winardi et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. *The Oncologist*. 2015; 20:1161-1166.
- Zinzani P, Quaglino P, Pimpinelli N et al. Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *Journal Of Clinical Oncology*. 2006;24:1376-1382.
- Suarez, Querefeld, Horowitz, Moskowitz et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas Part II Therapy and future directions. *J AM ACAD Dermatology*. 2013;69:343 e 11.
- Jarosinska, Spychalowicz. Primary Cutaneous diffuse B-cell lymphoma, leg type clinical Features and outcome in 48 patients Polish Lymphoma Research group Study. *Hematology Oncol*. 2015;33:244-321 Abstract 413.
- Willemze E, Hodak PL, Zinzani et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Clinical practice guidelines Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (Supplement 6): vi149-vi154.
- Rein, Willemze. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *EHA Hematology Education*. 2016 36-37.
- Hamilton S, Wai ES, Tan K et al. Treatment and Outcomes in Patients With Primary Cutaneous B-cell Lymphoma: The BC Cancer Agency Experience. *International Journal of Radiation Oncology*. 2013;87:719-725.
- Goyal A, Carter JB, Pashtan I et al. Very low-dose versus standard dose radiation therapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):408-10.
- Goyal A, LeBlanc RE, MD, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 33 (2019) 149-161.
- NCCN Guidelines versión 2.2018. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma.

Linfoma de Hodgkin clásico



Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable. Su distribución etaria muestra dos picos de incidencia, uno mayoritario en el adolescente y adulto joven (entre los 15 y 30 años) y un segundo pico en adultos mayores de 55 años.

Debido a los avances en el tratamiento, las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas.

Diagnóstico histopatológico

Es importante efectuar biopsia por escisión de un ganglio, a fin de obtener material suficiente para el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico.

Se deberá evitar el diagnóstico mediante punción ganglionar con aguja fina, ya que resulta en material insuficiente. Estas últimas sólo quedarán reservadas para casos puntuales en los cuales sea imposible la metodología diagnóstica correcta.

Según la clasificación de la OMS, el LH se divide en 2 subtipos histopatológicos (**Tabla 1**), con la indicación de sus frecuencias relativas.

Tabla 1. Subtipos histológicos del linfoma Hodgkin según la clasificación de la OMS

Subtipo histológico		Frecuencia (%)
Clásico		95
	Esclerosis nodular	40-75
	Celularidad mixta	20-40
	Depleción linfocitaria	5-15
	Rico en linfocitos	5-15
Predominio linfocítico nodular		5

Morfología (hematoxilina - eosina)

En el LH clásico el diagnóstico histológico se basa en el hallazgo de las células de Reed-Sternberg (RS) en la biopsia ganglionar. Las mismas no son patognomónicas de la enfermedad, pudiendo también ser observadas en linfomas T y en la mononucleosis infecciosa. Además de las células de RS, que habitualmente constituyen una población minoritaria, pueden hallarse en la biopsia linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos. Según la composición del infiltrado celular (basándose fundamentalmente en la relación entre las células de RS y los linfocitos) se reconocen las cuatro variantes histológicas del Hodgkin clásico (Tabla 1). La célula neoplásica del LH predominio linfocítico nodular es la célula L&H o células en "pop corn".

Inmunohistoquímica

Células de RS: presentan inmunofenotipo variable. En general son CD15 +, CD30 + y PAX-5 + (débil), CD20 -, CD3 - y CD45 -.

Células del linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN) CD20 +, CD 19 +, CD 45 +, CD79a +, BCL6 +, PAX-5 +; CD3 -, CD15 -, CD30 -.

Pruebas diagnósticas y de estadificación

1. Historia clínica con antecedentes

- Evaluación de síntomas B (fiebre > 38.3°C, sudoración, pérdida de peso mayor al 10% en últimos 6 meses) y de síntomas inespecíficos: prurito, fatiga y dolor con la ingesta de alcohol.
- Examen físico con examen completo de adenomegalias (documentar tamaño y sitio).
- Exploración del anillo de Waldeyer.
- Evaluación de organomegalias (hígado y bazo).

2. Laboratorio

- Hemograma completo con velocidad de eritrosedimentación.
- Química: hepatograma, LDH, urea, creatinina, hepatograma, proteinograma.

- Serologías: HIV, Hepatitis A, B, C, EBV, etc.
- Se recomienda un PET/TC basal ya que mejora la estadificación, resultando en un cambio del estadio en un 15 a 20% de los casos (que determina un cambio de tratamiento en un 10% de los casos). En caso de no poder hacerlo la estadificación se deberá hacer con TAC de cuello, de tórax, abdomen y pelvis, con y sin contraste oral y endovenoso.
- Las recomendaciones de la clasificación de Lugano sugieren no realizar biopsia de MO a los pacientes que hubiesen sido estadificados con PET/TC y no tienen lesiones hipermetabólicas focales en medula.
- Examen funcional respiratorio en pacientes con neumopatía previa o en mayores de 65 años.
- Ecocardiograma bidimensional con evaluación de la fracción de eyección ventricular.
- Test de embarazo en mujeres fértiles.
- Vacunación anti neumococo y antigripal en los meses pre-invernales.
- Se puede considerar las opciones de preservación de la fertilidad con cada paciente o acorde al esquema de tratamiento. El ABVD no suele dar esterilidad permanente.
- Recomendar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Estadificación

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswolds (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación en estadios de Cotswolds

Estadio	Descripción
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, Waldeyer), con o sin extensión a sitio extra nodal (E) adyacente.
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma, con o sin extensión al área adyacente extra nodal (E). <i>El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un sufijo. (ejemplo: II 3)</i>
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma.
IV	Afectación de sitios extra nodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral

Cada subtipo se divide en:

- A: sin síntomas B
- B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos.

La designación con X ya no es necesaria y debe en cambio establecerse el diámetro de la masa tumoral de mayor tamaño.

E: afectación de un único sitio extra nodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.

Factores pronósticos

Factores de riesgo desfavorable para enfermedad localizada.

(Estadios I y II)

Diversos factores de riesgo al diagnóstico pueden influir de manera desfavorable en el pronóstico de estos pacientes. Por esta razón, en la mayoría de protocolos clínicos, los estadios tempranos están estratificados en dos categorías: estadio localizado de riesgo favorable y estadio localizado de riesgo desfavorable. Son múltiples las sub-clasificaciones de riesgo según los factores pronósticos, destacamos la utilizada por el NCCN.

NCCN	Riesgo DESFAVORABLE (alguno de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> • Masa mediastinal > 1/3 del diámetro torácico. • Eritrosedimentación > 50 mm. • Síntomas B. • Tres o más áreas nodales.
------	---

Factores de riesgo desfavorable para estadios avanzados (Índice de Hasenclever)

(Estadios III y IV)

El IPS (International Prognostic Score) incorpora 7 parámetros que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico, adjudicándole un punto a cada uno.

Ellos son:

- Albúmina menor de 4 gr/dL
- Hemoglobina < 10,5 g/dL
- Sexo masculino
- Edad igual o mayor de 45 años
- Estadio IV
- Leucocitosis igual o mayor de 15.000/mm³
- Linfocitopenia (menor de 8% de los glóbulos blancos en el recuento diferencial, o menor de 600/mm³ en cifras absolutas)

La sobrevida libre de progresión a los 5 años de acuerdo al número de factores de riesgo se detalla en la Tabla 4.

Puntaje	SLP a 5 años
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
5	42%

En los últimos años el aporte del PET-TC en la evaluación de la respuesta ha permitido identificar un grupo de pacientes de excelente pronóstico en los que es factible la omisión de la radioterapia (RT). No obstante, se debe tener en cuenta que la correcta interpretación de un PET-TC interino o de evaluación al fin del tratamiento, en pacientes con linfoma de Hodgkin, se basa en una escala visual de 5 puntos denominada escala de Deauville que se detalla en la siguiente tabla:

Puntaje	Descripción
1	Sin lesiones hipermetabólicas.
2	Lesiones hipermetabólicas con SUV menor al del pool mediastinal.
3	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al del pool mediastinal y menor al hepático.
4	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al hepático.
5	Lesiones hipermetabólicas nuevas o con considerable captación mayor al SUV (2-3 veces mayor al hepático)
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base.

Se considera:

Respuesta metabólica completa (RMC)	Puntaje 1, 2 y 3* en sitios nodales o extra nodales con o sin masa residual por PET
Respuesta metabólica parcial (RMP)	Persistencia de lesiones metabólicas, pero con menor metabolismo en comparación al basal.
Sin respuesta metabólica (SRM)	Puntaje 4 y 5 sin cambios con respecto al PET basal, ya sea en el PET interino o PET al fin del tratamiento.
Enfermedad metabólica progresiva (EMP)	Puntaje 4 y 5 con aumento de la captación con respecto al PET basal. Esto se considera tanto para el PET interino como PET de fin del tratamiento.

Tratamiento de primera línea

Estadíos localizados

El protocolo de quimioterapia de elección es el ABVD. Se puede optar por tratamiento combinado de quimio y RT o sólo quimio en pacientes que logran PET interino negativo.

1. Sin respuesta adaptada al PET.

Tratamiento combinado de quimio y RT:

- Estadío I-II A, no voluminoso sin factores de riesgo desfavorables (< 2 sitios comprometidos, Eritro< 50, sin lesiones extranodales)
- Recomendación. ABVD x 2 + 20 Gy RT en campo comprometido. (Protocolo HD10 del GHSG).

2. Con respuesta adaptada al PET.

Dos estudios randomizados evaluaron la posibilidad de adaptar el tratamiento a la respuesta temprana evaluada con PET (PET interino, ambos diseñados para evaluar la no inferioridad).

Ninguno de los dos demostró la no inferioridad siendo mejor la SLP en pacientes que recibieron RT. Sin embargo, pacientes con PET negativo luego de 3 ciclos de ABVD tienen un excelente pronóstico.

Estadíos localizados sin factores de riesgo desfavorables

Estudio RAPID ABVD x 3:

- * Si PET negativo (Deauville 1-2): suspender el tratamiento*
- * Si PET positivo (Deauville 3-5): RTCC 30 Gy.

Estudio HD 10: ABVD x 2

- * Si PET negativo (Deauville 1-2): ABVD x 2 con o sin RT*
- * Si PET positivo (Deauville 3-5): ABVD x 2 o rotar a BEACOPP esc x 2 + RTCC 30 Gy

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

- Si PET SD 1-2: Suspender tratamiento*
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy

Estadíos localizados con factores de riesgo desfavorables.

Estudio HD 10: ABVD x 2

- Si PET negativo (Deauville 1-2): ABVD x 2 con o sin RT*
- Si PET positivo (Deauville 3-5): ABVD x 4 o rotar a BEACOPP esc x 2 + RTCC 30 Gy

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

- Si PET SD 1-2: suspender tratamiento*
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy

*La omisión de la RT en pacientes PET negativos es aún objeto de discusión, dado que podría aumentar el número de recaídas en un 4-6%, sin diferencias en la supervivencia global. Se podría tolerar este riesgo en virtud de disminuir el número de pacientes irradiados, lo que podría traducirse en menores complicaciones a largo plazo.

En casos de enfermedad en progresión se debe considerar cambio a quimioterapia de rescate.
Re-biopsia en casos de comportamiento atípico de la respuesta o aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas.

Estadíos avanzados (III-IV)

Los protocolos utilizados son: ABVD, BEACOPP (estándar y escalado) con aprobación reciente de brentuximab vedotin (BV) y AVD para este subgrupos de pacientes.

El protocolo de mayor aplicación es el ABVD x 6 debido a su menor toxicidad aguda y tardía.

Se recomienda un tratamiento adaptado al resultado del PET interino.

Recomendaciones si sólo es posible un PET al fin del tratamiento

Recomendaciones GHSG en LH estadio avanzados (Protocolo HD15)

BEACOPP/BEACOPP esc x 6 y evaluación con PET/TC. Si PET negativo (SD1-3): fin del tratamiento, con SLP 3 años > 90%

Si PET positivo (SD 4-5): RTCC 30 Gy con SLP a 3 años 88%

Recomendaciones BCCA en LH estadios avanzados:

ABVD x 6 y evaluación con PET/TC

- Si PET negativo: fin del tratamiento con SLP 5 años 89%
- Si PET positivo: RT en campo comprometido con SLP a 5 años 53%

Recomendaciones con uso de PET interino:

1. Iniciando tratamiento con ABVD

Protocolo RATHL.

Iniciar tratamiento con ABVD y re evaluación post 2do ciclo.

- Si PET negativo (Índice de Deauville 1,2 y 3) : 4 ciclos con AVD (omitir la bleomicina) con SLP 85% sin diferencias con respecto a continuar con ABVD.
- Si PET positivo: escalar a BEACOPP/ BEACOPP esc. con SLP 66% y 71% respectivamente.

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

- Si PET SD 1-2: suspender tratamiento* (SLP 90% a 3 a)
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy (SLP 57% a 3 a)

2. Iniciando tratamiento de BEACOPP.

2 ciclos de BEACOPP:

Si PETi negativo (índice de Deauville 1 y 2):

OPCION 1. Protocolo GHSG HD18: BEACOPP x 2 (SLP 3 a: 95%)

OPCION 2. Protocolo AHL 2011: ABVD x 4 (SLP 4 a: 87%)

SI PET positivo (índice de Deauville 3-5): 4-6 ciclos de BEACOPP/BEACOPP esc

3. Incorporando Brentuximab en 1ª línea.

Brentuximab vedotin + AVD en pacientes en estadios III-IV.

Se debe considerar profilaxis primaria cuando se elige este tratamiento.

Los beneficios en SLP fueron mayores en pacientes menores de 60 años y en estadio IV.

Radioterapia (RT)

La reducción de los campos de radiación y la introducción de nuevas técnicas de irradiación (3D, intensidad modulada), han permitido reducir la toxicidad de la misma.

La irradiación de los campos comprometidos (IFRT) abarca sólo las regiones clínicamente afectadas y es la más utilizada. La radioterapia con 20 Gy en campos comprometidos (IFRT) está recomendada en pacientes con respuesta parcial luego de la quimioterapia (presencia de lesiones PET positivas).

La irradiación de los ganglios afectados (INRT) incluye los volúmenes ganglionares más un margen de <5 cm de tejido sano; aún es considerada experimental.

Evaluación de la respuesta y seguimiento

En caso de tener acceso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post RT.

En el seguimiento de estos pacientes se recomienda la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída, no se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, intentando disminuir la exposición innecesaria a rayos.

En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.

Toxicidad tardía

Debido a la alta tasa de curabilidad de la patología y la larga sobrevida de los pacientes, deben considerarse los efectos tóxicos tardíos de la terapéutica los cuales deben monitorearse en forma periódica en el seguimiento de los pacientes.

Ellos son:

- Hematológicos: mielodisplasia y leucemia aguda.
- Pulmonares: aumento del riesgo de cáncer de pulmón y de lesiones fibróticas, especialmente en tabaquistas.
- Cardíacos: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria.
- Infecciosos: inmunodeficiencia post quimioterapia.
- Neoplásicos: aumento del riesgo de neoplasias secundarias, en especial cáncer de mama en mujeres jóvenes tratadas con irradiación de mediastino, aumento del riesgo de cáncer de pulmón en tabaquistas, aumento del riesgo de sarcoma en áreas irradiadas y cáncer de tiroides.
- Neurológicos: neuropatías, atrofia muscular.
- Alteraciones de la fertilidad: relacionadas en especial al uso de alquilantes.
- Psiquiátricos: ansiedad y depresión.

Tratamiento del LH clásico recaído/refractario (LH R/R)

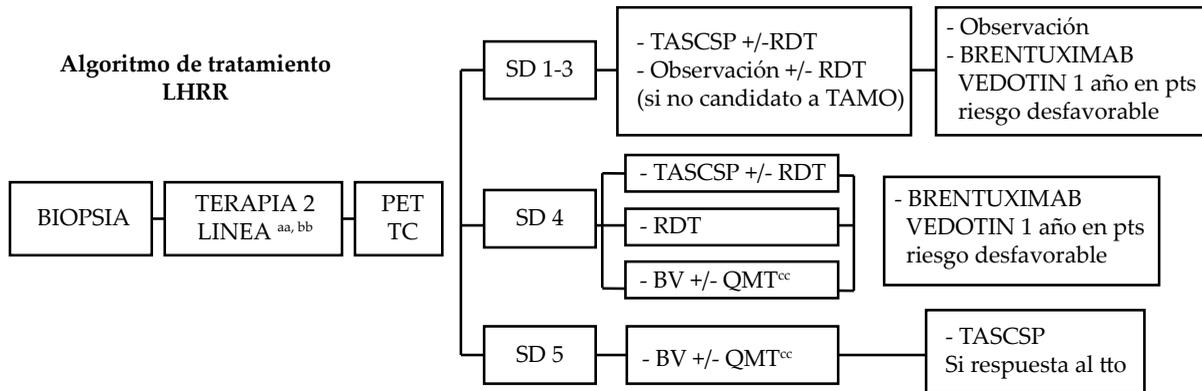
A pesar que el LH es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30% recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC).

Para los pacientes con LH R/R, el tratamiento estándar consiste en quimioterapia de rescate seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TACPSP). Esta modalidad puede rescatar y curar hasta un 50% de los pacientes.

Se aconseja efectuar biopsia para documentar la condición de refractariedad, especialmente si la misma presenta un patrón inusual, y en caso de recaídas

La enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 12 meses del fin del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal estado funcional, confieren un pronóstico particularmente malo. Hay nuevas estrategias terapéuticas que incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes R/R.

El objetivo de la terapia de segunda línea es lograr un PET negativo pre TASCSP, ya que se asocia con una mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global 62 y 66% (Moskowitz) contra aquellos pacientes que no lo lograron 23% y 17% (P<.001).



* Riesgo desfavorable

- Enfermedad refractaria primaria
- Enfermedad extranodal en la recaída
- Recaída <12 meses

* Riesgo desfavorable

- Recaída <12 meses
- Enfermedad extranodal
- PET positivo pre TACPSP
- Síntomas B
- > a 1 régimen de salvataje

Las guías NCCN 2018 proponen consolidación solo en los pacientes 2 o > FR

aa Ver cuadro terapia de 2da línea

bb RDT en casos seleccionados

cc Ver cuadro esquemas quimioterapicos subsecuentes, pueden ser utilizados los esquemas de terapia de 2da línea que no han sido utilizados.

Terapia de segunda línea (orden alfabético)

- DHAP (dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina)
- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina, cisplatino)
- Gemcitabina/bendamustina/vinorelbine
- GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorubicina liposomal)
- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)
- IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbine)

Terapias subsecuentes (en orden alfabético)

- Bendamustina
- Brentuximab vedotin (luego de TASCSP o 2 líneas en pacientes no elegibles a trasplante)
- C MOPP (ciclofosfamida, vincristine, procarbazona, prednisona)
- Everolimus
- GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona)
- Lenalidomida
- MINE (etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, mesna)
- Mini BEAM (carmustina, citarabina, etopósido, melfalán)
- Nivolumab (recaída luego de TASCSP)

Antes del 2011, el tratamiento para los pacientes con LH RR se limitaba a quimioterapia de salvataje y trasplante. Con la aprobación de brentuximab vedotin, un conjugado anticuerpo-droga, y la posterior aprobación de los inhibidores de puntos de chequeo, nivolumab y pembrolizumab, nuevas alternativas han llegado.

Cuándo es el mejor momento para ser introducidas en el tratamiento todavía no está claro. Y si deben ser utilizadas como monoterapia o si podrían ser utilizadas combinadas con quimioterapia en líneas más tempranas de tratamiento.

Brentuximab vedotin

- Consolidación con BV x 16 dosis luego del TASCSP ha mostrado mejorías en SLP en pacientes con factores adversos:
 - . Progresión temprana (<12 meses)
 - . Refractarios primarios
 - . Enfermedad extranodal al momento de recaída.

Esto fue evaluado en el trabajo AETHERA que incluyó 329 pacientes de alto riesgo de progresión luego de TASCSP. Fueron divididos en dos grupos: 165 pacientes recibieron consolidación post trasplante con la droga, mientras que 164 pacientes recibieron placebo. Luego de un seguimiento de 30 meses se observó una mejoría en la tasa de SLP (42 meses vs 24 meses en grupo placebo). En la actualización del 2018 se detectó un subgrupo que lograría el mayor beneficio en la consolidación post trasplante: pacientes con 2 o > factores de riesgo: remisión < 12 meses, compromiso extranodal, PET positivo pre trasplante, síntomas B o la utilización de > 1 líneas de quimioterapia de rescate.

- *Ha demostrado actividad en pacientes con LH RR recaídos post TASCSP. En el trabajo pivotal, multicéntrico, fase II, que incluyó 102 pacientes, logrando respuestas globales de 75% y remisiones completas de 34%. El seguimiento a 5 años la sobrevida global fue de 41%, solo un 9% de los pacientes no recibieron tratamientos posteriores.*
- *Estudios recientes están investigando su utilidad como primera línea de salvataje en pacientes recaídos o refractarios. Usado en forma secuencial o combinado con otros regímenes de quimioterapia.*

Anti PD-1: nivolumab y pembrolizumab

Son IgG4 humanizados que bloquean la interacción PD1-PD-L1 restaurando la actividad inmunológica y han demostrado actividad en el LH RR.

Indicada para recaída post trasplante autólogo o pacientes refractarios a BV no candidatos a TASCSP. No hay ninguna recomendación que ayude a elegir un anti PD1 sobre el otro.

El nivolumab solo está autorizado en pacientes que han recaído al trasplante.

El pembrolizumab puede utilizarse en aquellos pacientes que no han sido trasplantados.

En el estudio fase I 23 pacientes con LH RR que habían sido trasplantados y tratados con brentuximab vedotin, recibieron nivolumab, logrando 87% de respuestas globales, con una tasa de SLP del 86% a las 24 semanas. En el estudio fase II 80 pacientes recibieron nivolumab logrando 66% de respuestas globales. En el estudio fase I de pembrolizumab, otro inhibidor del PD1, que incluyó 31 pacientes tratados previamente con brentuximab, logró tasas de remisión completa del 16%, con 65% de respuestas globales. Fue también utilizado en otro estudio fase I con 210 pacientes con LH RR, se incluyeron 3 grupos de pacientes, (1) pacientes trasplantados y que recibieron brentuximab, (2) pacientes que recibieron brentuximab pero que no fueron trasplantados y (3) pacientes trasplantados que no recibieron brentuximab con tasas de respuestas globales de 73%, 62% y 70% respectivamente.

Linfoma Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN)

Tiene características que lo diferencian del Hodgkin clásico:

- mayoritariamente en el sexo masculino
- menor compromiso mediastinal
- curso indolente
- presentaciones asintomáticas con enfermedad localizada en la mayoría de los casos.

Comprende el 5% del total de casos de LH y su presentación clínica habitual es en estadios localizados con factores pronósticos favorables. Se asocia a remisiones prolongadas.

La estadificación, el uso del PET y la evaluación de los factores de riesgo es similar que en el LH clásico.

Factores de riesgo (GHS):

- Masa mediastinal voluminosa (mayor o igual a 1/3 del diámetro máximo torácico)
- Enfermedad extranodal

- VES (mayor de 30 si hay síntomas B o mayor de 50 sin síntomas B)
- 3 o más áreas linfonodales comprometidas.

Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular

Estadíos IA favorables: (No voluminoso, grupo de bajo riesgo)

- RDT campo comprometido 30-36 Gy
- Estadío "0" (por biopsia escisional total de la lesión única) observación si contraindicada radioterapia a zona comprometida.
- 2 ciclos de (rituximab) ABVD +/- RDT 20 Gy

Estadíos IIA favorable (grupo de bajo riesgo)

- RDT campo comprometido (RTCC). Contiguo.
- Quimioterapia reducida: ABVD x 2 +/- (rituximab)+ RDT campo comprometido 20 Gy*.

*Beneficio en tiempo hasta la progresión (98 vs 76%), periodo libre de síntomas (91 vs 65%) y supervivencia global (93 vs 78%)

Estadíos IA y IIA con factores de riesgo y IB/IIB sin masa voluminosa ni extranodal (grupo riesgo intermedio)

- Rituximab + ABVD x 2-4 + RTCC 30 Gy
- Rituximab + CHOP x 4 + RTCC

Estadíos II B voluminoso o masa extranodal, III y IV (grupo alto riesgo)

- Rituximab + ABVD x 6+ RTCC 30 Gy
- Rituximab + CHOP x 6 + RTCC
- R en monoterapia

Debido a la positividad de CD20, se ha propuesto el uso de rituximab en el tratamiento de estadíos localizados y avanzados demostrando efectividad.

Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular en recaída

Si bien la SG a 10 años es del 80-90% en enfermedad localizada, se pueden presentar recaídas tardías (15-30%) especialmente en enfermedad en estadíos avanzados y transformación a linfomas de alto grado (12% a 10 años) principalmente en enfermedad voluminosa abdominal al diagnóstico.

Todos los pacientes deben ser biopsiados para descartar transformación a un linfoma agresivo: LNH B de células grandes o LNH B rico en células T. La tasa de transformación es del 7% a los 10 años y del 30% a los 20 años y está asociada a mal pronóstico.

El tratamiento es el indicado para estas patologías.

La utilización de rituximab demostró respuestas favorables, con buena tolerancia y escasa toxicidad en aquellos pacientes que no son candidatos a terapias agresivas.

Descripción de los esquemas de tratamiento ABVD:

Premedicación:

- Paracetamol o dorixina 1 comp. VO.
- Difenhidramina (Benadryl) 30 mg IV o VO.
- Dexametasona 8 mg (para disminuir la incidencia de fiebre por bleomicina).
- Ondansetrom 8 mg EV en bolo o diluidos en 100 ml de SF a pasar en 15 min.

Adriamicina 25 mg/m² diluidos en 100 ml de solución fisiológica (SF) a pasar en 15 minutos.

Bleomicina 10 U/m² diluidos en 100 ml de SF a pasar en 15 minutos.

Vinblastina 6 mg/m² en bolo o diluidos en 100 ml de SF a pasar en 15 minutos.

Dacarbazina 375 mg/m² diluidos en 250-500 ml de SF a pasar en 30 minutos.

El esquema se repite los días 1 y 15 (cada ciclo). Ciclos cada 28 días.

Es importante respetar la periodicidad. En caso de neutropenia se aconseja el aporte de factores estimulantes de colonias pero manteniendo las dosis cada 15 días.

En pacientes con desarrollo de síntomas respiratorios se debe considerar la posibilidad de toxicidad por bleomicina. Si la sospecha es alta se puede considerar continuar con AVD. Este esquema con 3 drogas ha demostrado alta eficacia en un estudio del GHSG aún no publicado, con una SLP a 5 años 89% y con un tiempo de seguimiento de 55 meses.

Precauciones

Adriamicina: vesicante potente, puede producir enrojecimiento facial.

Bleomicina: flebitis, produce lesión tisular si se extravasa. No diluir en dextrosa al 5%.

Vinblastina: vesicante, produce necrosis tisular si se extravasa.

Dacarbazina: muy irritante, produce flebitis y dolor al infundirla, se debe regular el tiempo de infusión según tolerancia.

Vía periférica: controlar el retorno venoso continuamente. Disponer de equipo de extravasación.

En los casos en los que sea factible, considerar la colocación de catéter implantable.

BEACOPP (en negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)

Droga	Dosis	Vía	Días
Bleomicina	10 mg/m ²	IV	8
Etopósido	100 (200) mg/m ²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 (35) mg/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	650 (1200) mg/m ²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	8
Procarbazona	100 mg/m ²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m ²	VO	1 a 14

Esquemas de quimioterapia de rescate

Esquema ESHAP: ciclos cada 21-28 días.

- Etopósido: 60 mg/m² IV, días 1 al 4.
- Metilprednisolona: 500 mg IV, días 1 al 5.
- Citosina arabinósido: 2 gr/m² IV, día 5.
- Cisplatino: 25 mg/m² IV, días 1 al 4.

Esquema DHAP: ciclos cada 21-28 días.

- Dexametasona: 40 mg/m² IV, días 1 al 4.
- Citosina arabinósido: 2 gr/m² IV cada 12 hs, día 2.
- Cisplatino: 100 mg/m² IV, día 1.

Esquema ICE: ciclos cada 21-28 días.

- Ifosfamida: 2-5 gr/m² IV, día 1.
- Mesna: 2- 5 gr/m² IV, día 1.
- Carboplatino: 400 mg/m² IV, día 2.
- Etopósido: 100 mg/m² IV, días 1-3.

Esquema GVD: ciclos cada 28 días.

- Gemcitabina: 800 mg/m² IV, días 1 y 8.
- Vinorelbina: 15 mg/m² IV, días 1 y 8.
- Doxorrubicina pegilada liposomal: 10 mg/m² IV, días 1 y 8.

Bibliografía

- Bruce D, Cheson, Richard I, Fisher, Sally F, Barrington et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20; 32(27): 3059–3067.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971; 31:1860-1.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:32-44.
- Meyer et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4634-42.
- Canellos GP et al. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's Lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiotherapy. *JCO*. 2010; 28: 1611-5.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann et al. Debus, Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2010 363(7), 640-652.
- Eich et al. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial *JCO*. 2010.
- Engert A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early stage unfavorable Hodgkin Lymphoma: Result of HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *JCO*. 2003; 21: 3601-8.
- Moccia A, Donaldson J, Chhanabhai M et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *JCO*. vol 30, 27:3383-87. Sep 2012.
- Canellos G, Rosenberg S, Friedberg J, Lister A, De Vita V. Treatment of Hodgkin Lymphoma. A 50 years perspective. *JCO*. vol 32, N3, Jan 2014. 163-68.
- Borchmann P, Kreissl S, Diehl V, Engert A. Treatment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Let us Face the Facts. *JCO*. vol31, N 24, Aug 2013; 3045-46.
- Gallamini A, Hutchings, Rigacci I et al. Early Interim 2-FDG PET is Prognostically Superior to IPS in Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: a Report from a Joint Italian Danish Study. *JCO*. vol 25,N24, Aug 2007.
- Bauer K, Skoetz N, Monsef I et al. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Systematic Review*. 8:CD007941, 2011.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379: 1791-179.
- Savage, Kerry J. et al. "Advanced stage classical Hodgkin lymphoma patients with a negative PET-scan following treatment with ABVD have excellent outcomes without the need for consolidative radiotherapy regardless of disease bulk at presentation." *Blood*. 2015: 579-579.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin's Lymphoma: Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiol Oncol Biol Phys*. 2014, jul 15: 89(4): 854-62.
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Mar;16(3):245-254.
- Isidori A, Piccaluga PP, Loscoco F et al. High- dose therapy followed by sem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: past and future. *Expert Rev. Hematol*. 2013, 6(4), 451-464.
- Montanari F, Diefenbach C et al. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2014, vol. 9, no 3, p. 284-293.
- Hawkes E, Barton S, Cunningham D. GEM-P chemotherapy is active in the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2014; 93:827-834
- Ansell S. Hodgkin lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk stratification, and management American

- Journal of Hematology. 2014, 89(7):771-779.
- Rancea M, von Tresckow B, Monsef I. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review with meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critevonc.2014.04.003>.
 - Mocikova, Heidi et al. "Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma." *Leukemia & lymphoma* 52.9 (2011): 1668-1674. Smeltzer JP et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1646-1652.
 - Moskowitz, Craig H. et al. "Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma." *Blood*. 119.7 (2012): 1665-1670.
 - Von Tresckow B, Diehl V. An update on emerging drugs for Hodgkin lymphoma. *Expert Opin. Emerging Drugs*. 2014,19(2), 215-224
 - Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2183-9.
 - Hertzberg M. Relapsed/ Refractory Hodgkin Lymphoma. What is the best salvage therapy and do we need RIC-AlloSCT? *Hematol Oncol Clin N Am*. 28(2014) 123-147.
 - Sureda A, Canals C, Arranz R et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study- a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hematologica*. 2012; 97(2):310-7.
 - Eichenauer D, Engert A. Dreyling M. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep ;22 (Supl 6);vi55-8.
 - Eichenhauser et al. Management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2013;31 (Suppl 1): 47-50.
 - Savage KJ, Skinnider B, Al Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similar to classical Hodgkin lymphoma with ABVD. *Blood*. oct 27 2011;118(17)4585-90.
 - Borchmann P, Goergen H, Kobe et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
 - Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642.
 - Garcia-Sanz, Ramon et al. "Evaluation of the regimen brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) in refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients: preliminary results of a phase I-II trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO)." (2015): 582-582
 - LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):40-48.
 - Chen R, Zinzani PL, Fanale et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.
 - Pavlovsky A, Fernandez I, Kurgansky et al. PET-adapted therapy after three cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma: results of the GATLA LH-05 trial. *BJH*. 2019 Jan 1-8.
 - Borchmann, Peter et al. "PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group." *The Lancet*. 390.10114 (2017): 2790-2802
 - Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A & Lech-Maranda E. . Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4), 331-344.
 - Schlembach P et al. Radiotherapy alone for Lymphocyte Predominant Hodgkin Disease. *Cancer*. 2002. Vol 8: 487-488.

- Eichenauer DA. Long-term course of patients with stage IA Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma : A report from the German Hodgkin Study Group. JCO. 2015.
- Advani RH and Hoppe RT. How I treat Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. Blood. 2013;122:4182-4188.
- Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Hodgkin Lymphoma. Blood. 2017. 130:472-477.

Anexo de tratamientos

CV

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	40 mg/m ²	VO	Días 1-5

R-CHOP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1-5

Cada 21 días

R-FND

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Fludarabina	25 mg/m ² /día	IV	Días 1-3
Mitoxantrona	10 mg/m ² /día	IV	Día 1
Dexametasona	20 mg/día	VO	Días 1-5

ESHAP

Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-4
Metilprednisolona	500 mg	IV	Días 1-4
Cisplatino	25 mg/m ²	IV	Días 1-4
Ara-C	2000 mg/m ²	IV	Día 5

Gotas oftálmicas con dexametasona.

MINE

Ifosfamida	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mesna	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Días 1-3

DA-EPOCH-R

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Vincristina	0.4 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Doxorrubicina	10 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 5
Prednisona	60 mg/m ²	VO	cada 12 hs días 1 al 5
Filgrastim	5 ugr/kg/día		Comenzar el día 6 hasta la recuperación de neutrófilos

Las dosis de etopósido, adriblastina y ciclofosfamida se incrementan un 20% el siguiente ciclo si no existió neutropenia <500 PMN/mm³ y se reducen un 20% si existió neutropenia <500/mm³ y/o plaquetopenia <20.000/mm³.

Hyper CVAD

Ocho ciclos alternando Hyper CVAD con altas dosis de metotrexato (MTX) y Ara-C.

Ciclos 1, 3, 5 y 7:			
Ciclofosfamida (CFM)	300 mg/m ²	IV	En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.
Mesna	600 mg/m ²	IV (IC)	Días 1-3, comenzando 1 hora antes de la CFM y terminando 12 hs después de finalizada la CFM.
Vincristina	2 mg	IV	Días 4 y 11
Adriblastina (Doxorrubicina)	50 mg/m ²	IV	Día 4
Dexametasona	40 mg/día	IV/VO	Días 1-4 y 11-14.
Ciclos 2, 4, 6 y 8:			
MTX	1000 mg/m ²	IV	200 mg/m ² en 2 hs, luego 800 mg/m ² en 22 hs.
Leucovorina	50 mg	IV	Comenzando 12 hs después de completado el MTX y continuando con 15 mg cada 6 hs por 8 dosis para alcanzar niveles de MTX sérico < 0.1µM. Si no se alcanza un nivel < 0.1µM al finalizar, leucovorina 50 mg IV cada 6 hs.
Ara-C	3gr/m ² (1 gr/m ² en > 60 años)	IV	Goteo en 2 hs cada 12 hs por 4 dosis, días 2 y 3.

El momento del inicio del siguiente ciclo es cuando el recuento de neutrófilos es mayor a 1 x 10⁹/L (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24 hs) y el recuento de plaquetas mayor a 60 x 10⁹/L.

Esquema Nórdico MCL2

Inducción: 3 ciclos de Maxi-CHOP alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C.

Maxi-CHOP:

Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	2 mg/m ² IV	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	IV	Días 1-5

Altas dosis de Ara-C:

Infusión endovenosa en 3hs.

< 60 años	3 gr/m ²	IV	
> 60 años	2 gr/m ²	IV	
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Con los ciclos 4, 5 y 6

Purga *in vivo* y cosecha de precursores hematopoyéticos de sangre periférica:

Luego del sexto ciclo de inducción (tercero de Ara-C) se administra una dosis extra de rituximab 375 mg/m² como purga *in vivo*. Se colecta precursores hematopoyéticos de sangre periférica.

Trasplante autólogo de médula ósea

Régimen condicionante BEAM

BCNU	300 mg/m ²	IV	Día 1
Ara-C	400 mg/m ²	IV	Día 2
Etopósido	200 mg/m ²	IV	Días 2-5
Melfalán	140 mg/m ²	IV	Día 6
Ciclofosfamida	1500 mg/m ²	IV	Días 2-5

R-DHAP

Cisplatino	100 mg/m ²	IV (IC) en 24 hs.	Día 2
Ara-C	2 gramos/m ²	IV en 3hs cada 12 hs	Día 3
Dexametasona	40 mg/día	IV o VO	Por 4 días consecutivos
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1

Gotas oftálmicas con dexametasona. Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

Ciclos cada 21 a 28 días

ICE

Ifosfamida	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna		Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en IC	
Carboplatino	800 mg/m ² (máxima)	IV	Día 2
Etopósido	100 mg/m ²	IV en 2hs	Días 1-3
Filgrastim	5 ugr /kg/día	SC	Días 5-12

BENDAMUSTINE

Bendamustine	120 mg/m ²	IV	Días 1 y 2
--------------	-----------------------	----	------------

R-BENDAMUSTINE

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Bendamustine	90 mg/m ²	IV	Días 1 y 2

R-CHOEP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

Ifosfamida	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Gemcitabina	800 mg/m ²	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	VO	Días 1 al 4

Cada 21 días

GEDOX

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4

GEDOX (otro)

Gemcitabina	1200 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Día 1
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 5

GEMP-P

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m ² IV	IV	Día 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO o iV	Día 1 al 5

Ciclos cada 28 días

GVD

Gemcitabina	800 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina LIPOS. 10 mg/m ²	10 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

ABVD

Adriamicina	25 mg/m ²	IV	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m ²	IV	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m ²	IV	1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	1 y 15

BEACOPP

(En negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)

Bleomicina	10 mg/m ²	IV	8
Etopósido	100 (200) mg/m ²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 (35) mg/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	650 (1200) mg/m ²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	8
Procarbacin	100 mg/m ²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m	VO	1 a

BRENTUXIMAB

Brentuximab	1.8 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.
Si toxicidad grado >2 Brentuximab	1.3 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.

El brentuximab puede aplicarse ambulatorio pero se han reportado toxicidad infusional > **grado 2**.

Nivolumab	3 mg/kg	EV	Cada 2 semanas.
Pembrolizumab	200 mg	EV	Cada 21 días

IMPORTANTE: (medidas para evitar inyección accidental en el LCR)

La vincristina es una droga vesicante, incolora, que se administra en push EV. Por dichas características es fundamental tomar medidas de seguridad que ayuden a diferenciarla de la citarabina que se usará como quimioterapia intratecal.

Sugerencias:

- No coincidir el día de aplicación de vincristina EV, con el de la medicación intratecal.
- Etiquetar la preparación de vincristina: **USO EXCLUSIVO ENDOVENOSO**
- Administrar vincristina a través de goteo en lugar de usar jeringas (Oncology Nursing Society)

R-CVP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	40 mg/m ²	VO	Días 1-5

R-CHOP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1-5

Cada 21 días

R-FND

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Fludarabina	25 mg/m ² /día	IV	Días 1-3
Mitoxantrona	10 mg/m ² /día	IV	Día 1
Dexametasona	20 mg/día	VO	Días 1-5

ESHAP

Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-4
Metilprednisolona	500 mg	IV	Días 1-4
Cisplatino	25 mg/m ²	IV	Días 1-4
Ara-C	2000 mg/m ²	IV	Día 5

Gotas oftálmicas con dexametasona.

MINE

Ifosfamida	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mesna	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Días 1-3

DA-EPOCH-R

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Vincristina	0.4 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Doxorrubicina	10 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 5
Prednisona	60 mg/m ²	VO	cada 12 hs días 1 al 5
Filgrastim	5 ugr/kg/día		Comenzar el día 6 hasta la recuperación de neutrófilos

Las dosis de etopósido, adriplastina y ciclofosfamida se incrementan un 20 % el siguiente ciclo si no existió neu- tropenia <500 PMN/mm³ y se reducen un 20 % si existió neutropenia <500/mm³ y/o plaquetopenia <20.000/mm³.

Hyper CVAD

Ocho ciclos alternando Hyper CVAD con altas dosis de metotrexato (MTX) y Ara-C.

Ciclos 1, 3, 5 y 7:			
Ciclofosfamida (CFM)	300 mg/m ²	IV	En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.
Mesna	600 mg/m ²	IV (IC)	Días 1-3, comenzando 1 hora antes de la CFM y terminando 12 hs después de finalizada la CFM.
Vincristina	2 mgv	IV	Días 4 y 11
Adriablastina (Doxorrubicina)	50 mg/m ²	IV	Día 4
Dexametasona	40 mg/día	IV/VO	Días 1-4 y 11-14.
Ciclos 2, 4, 6 y 8:			
MTX	1000 mg/m ²	IV	200 mg/m ² en 2hs, luego 800 mg /m ² en 22hs.
Leucovorina	50 mg	IV	Comenzando 12hs después de completado el MTX y continuando con 15 mg cada 6hs por 8 dosis para alcanzar niveles de MTX sérico < 0.1µM. Si no se alcanza un nivel < 0.1µM al finalizar, leucovorina 50 mg IV cada 6 hs.
Ara-C	3gr/m ² (1 gr/m ² 2 en > 60 años)	IV	Goteo en 2hs cada 12hs por 4 dosis, días 2 y 3.

El momento del inicio del siguiente ciclo es cuando el recuento de neutrófilos es mayor a 1 x 10⁹/L (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24hs) y el recuento de plaquetas mayor a 60 x 10⁹/L.

Esquema Nórdico MCL2

Inducción: 3 ciclos de Maxi-CHOP alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C.

Maxi-CHOP:

Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	2 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	IV	Días 1-5

Altas dosis de Ara-C:

Infusión endovenosa en 3hs.

< 60 años	3 gr/m ²	IV	
> 60 años	2 gr/m ²	IV	
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Con los ciclos 4, 5 y 6

Purga *in vivo* y cosecha de precursores hematopoyéticos de sangre periférica:

Luego del sexto ciclo de inducción (tercero de Ara-C) se administra una dosis extra de rituximab 375 mg/m² como purga *in vivo*. Se colecta precursores hematopoyéticos de sangre periférica.

Trasplante autólogo de médula ósea

Régimen condicionante BEAM

BCNU	300 mg/m ²	IV	Día 1
Ara-C	400 mg/m ²	IV	Día 2
Etopósido	200 mg/m ²	IV	Días 2-5
Melfalán	140 mg/m ²	IV	Día 6
Ciclofosfamida	1500 mg/m ²	IV	Días 2-5

R-DHAP

Cisplatino	100 mg/m ²	IV (IC) en 24 hs.	Día 2
Ara-C	2 gramos/m ²	IV en 3hs cada 12 hs	Día 3
Dexametasona	40 mg/día	IV o VO	Por 4 días consecutivos
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1

Gotas oftálmicas con dexametasona. Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

Ciclos cada 21 a 28 días

ICE

Ifosfamida	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna		Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en IC	
Carboplatino	800 mg/m ² (máxima)	IV	Día 2
Etopósido	100 mg/m ²	IV en 2hs	Días 1-3
Filgrastim	5 ugr /kg/día	SC	Días 5-12

BENDAMUSTINE

Bendamustine	120 mg/m ²	IV	Días 1 y 2
--------------	-----------------------	----	------------

R-BENDAMUSTINE

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Bendamustine	90 mg/m ²	IV	Días 1 y 2

R-CHOEP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Etoposido	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
Prednisona	100 mg	OV	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

IGEV

Ifosfamida	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Gencitabine	800 mg/m ²	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	OV	Días 1 al 4

Cada 21 días

GEDOX

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4

GEDOX (otro)

Gencitabine	1200 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Día 1
Dexametasona	40 mg	IV ó VO	Días 1 al 5

GEMP-P

Gencitabine	1000 mg/m ²	IV	Días 1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m ²	IV	Día 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO ó iV	Día 1 al 5

Ciclos cada 28 días

GVD

Gencitabine	800 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina LIPOS.	10 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

ABVD

Adriamicina	25 mg/m ²	IV	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m ²	IV	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m ²	IV	1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	1 y 15

BEACOPP

(En negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)

Bleomicina	10 mg/m ²	IV	8
Etopósido	100 (200) mg/m ²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 (35) mg/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	650 (1200) mg/m ²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m ² (máximo 2mg)	IV	8
Procarbacin	100 mg/m ²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m	VO	1 a 14

BRENTUXIMAB

Brentuximab	1.8 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.
Si toxicidad grado >2 Brentuximab	1.3 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.

El brentuximab puede aplicarse ambulatorio pero se han reportado toxicidad infusional > **grado 2**.

Nivolumab	3 mg/kg	EV	Cada 2 semanas.
-----------	---------	----	-----------------

IMPORTANTE: (medidas para evitar inyección accidental en el LCR)

La Vincristina es una droga vesicante, incolora, que se administra en push EV. Por dichas características es fundamental tomar medidas de seguridad que ayuden a diferenciarla de la Citarabina que se usará como quimioterapia intratecal.

Sugerencias:

- No coincidir el día de aplicación de vincristina EV, con el de la medicación Intratecal.
- Etiquetar la preparación de Vincristina: USO EXCLUSIVO ENDOVENOSO
- Administrar Vincristina a través de goteo en lugar de usar jeringas (Oncology Nursing Society)

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas



Coordinadores:

Castro Ríos, Miguel
miguelcastrorios@gmail.com

Vicente, Angeles
angeles.vicente.r@gmail.com

Autores:

Bendek, Georgina
Elhelou, Ludmila
Ferrari, Luciana
Heller, Paula
Kornblihtt, Laura
Larripa, Irene
Mela Osorio, María José
Moiraghi, Elena Beatriz
Molinas, Felisa
Narbaitz, Marina
Rojas, Francisca
Roveri, Eriberto
Sackmann, Federico
Vallejo, Verónica
Varela, Ana Inés
Vijnovich Baron, Anahí

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Pint Pharma por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El Dr Eriberto Roveri declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de actividades educativas en las que ha participado. El Dr Federico Sackmann declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Anahí Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.