



Linfomas

Coordinadora:

Laura Korin
laurakorin32@gmail.com

Autores:

Agriello, Evangelina	Márquez, Marisa
Alfonso, Graciela	Martínez, Enriqueta
Ardaiz, María	Montes de Oca, Viviana
Arriola, Juan	Narbaitz, Marina
Cacchione, Roberto	Negri Aranguren, Florencia
Castro Ríos, Miguel	Otero, Victoria
Cristaldo, Nancy	Palmer, Luis
Cugliari, María Silvana	Pavlovsky, Astrid
De Dios Soler, Marcela	Pavlovsky, Miguel
Dragosky, Marta	Penalba, Romina
Fiad, Lorena	Pereyra, Patricio
Flagel, Santiago	Picón, Armando
Garate, Gonzalo	Riveros, Dardo
Giannini, María Elvira	Rodríguez, Andrea
González, Miguel	Ruades, Amanda
Guanchiale, Luciana	Stemmelin, Germán
Iommi, Paula	Tartas, Norma
Kalmus, Mariana	Trucco, José
Lang, Cecilia	Verón, David
Luchetta, Patricia	Vijnovich, Anahí
Mahuad, Carolina	Zerga, Marta

Declaración de conflictos de interés:

Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Sandoz por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Roche y Takeda por concepto de consultorías. Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y AstraZeneca por concepto de asesorías en las que ha participado. Juan Arriola declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por parte de Takeda, Sanofi y Janssen por concepto de consultorías y asesorías. María Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz y AstraZeneca por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Lorena Fiad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte de Roche por asesorías en las que ha participado. Gonzalo Garate declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias en las que ha participado y por asesoría / consultoría. 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. Elvira Giannini declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Miguel Gonzales declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de conferencias, y de Novartis por concepto de actividades educativas. Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, AstraZeneca y Roche por concepto de asesoría / conferencias y actividades educativas y por parte de Janssen, Raffo y Sandoz conferencias y actividades educativas en las que ha participado. 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. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Florencia Negri Aranguren declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. Victoria Otero declara recibir honorarios como empleada de laboratorio AstraZeneca. Astrid Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, MSD y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas consultorías / asesorías en las que ha participado. Miguel Pavlovsky declara haber recibido

honorarios por parte de Janssen, Abbvie, Astra Zeneca, Varifarma, Pint Pharma y Merck por concepto de conferencias y asesorías en las que ha participado y becas para asistencia a congresos por parte de Roche, Janssen, Abbvie, Raffo y Astra. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Amgen, Abbvie y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. Amanda Ruades declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias en las que ha participado. Germán Stemmelin declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Takeda, BMS, AstraZeneca 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. David Verón declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Astra Zeneca, Sandoz, Teva y Merck por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Takeda, Merck y Janssen por concepto de consultorías / asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Linfoma difuso de células grandes B.....
Linfoma folicular
Linfoma folicular transformado
Linfoma del manto
Linfoma primario mediastinal.....
Linfoma Burkitt
Linfoma gástrico
Linfoma marginal esplénico.....
Linfoma primario del sistema nervioso central
Linfoma de órbita y anexos oculares
Linfoma y HIV.....
Linfomas en inmunocomprometidos
Linfoma no Hodgkin T periféricos
Linfomas cutáneos T
Linfomas cutáneos B.....
Linfoma de Hodgkin clásico.....
Anexo: esquemas de tratamiento

Linfoma difuso de células grandes B



Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente, constituyendo el 35% de todos los linfomas no Hodgkin. También es el linfoma más frecuente asociado a la infección por VIH. Su incidencia aumenta con la edad. 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 el diagnóstico 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 tiene estadios III o IV al debut. El 40% de los LDCGB se origina en tejido linfoide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes 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. 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 (Tablas 1 y 2).

El SNC-IPI es un índice pronóstico que se utiliza para evaluar el riesgo de recaída en el sistema nervioso central (tablas 3a y 3b).

Tabla 1. IPI

IPI	Puntaje	NCCN-IPI	Puntaje	
Edad > 60 a	1	Edad	>40 y < 60	1
PS > 1	1		>60 y < 75	2
Estadio III-IV	1		>75	3
LDH > 1 VN	1	PS > 1		1
Extranodal > 1	1	Estadio III-IV		1
		LDH	>1 y < 3 VN	1
			>3 VN	2
		Extranodal > 1		1

Tabla 2. NCCN IPI

Categoría	IPI	NCCN-IPI
Bajo	0-1	0-1
Bajo-intermedio	2	2-3
Intermedio-alto	3	4-5
Alto	4-5	6-8

Riesgo según IPI y NCCN-IPI.

Tabla 3a. SNC-IPI

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

Tabla 3b. Riesgo de recaída a 2 años según SNC-IPI

N° de factores de riesgo	Riesgo de recaída (%)
0	0
1	0.8
2	2.4
3	4.7
4	7.4
5	15
6	32.5

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, actualmente denominados linfomas B de alto grado con rearrreglos del *c-MYC*, *BCL-2* y/o *BCL6*.
- 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 sobrevida libre de eventos y sobrevida global.

Diagnóstico

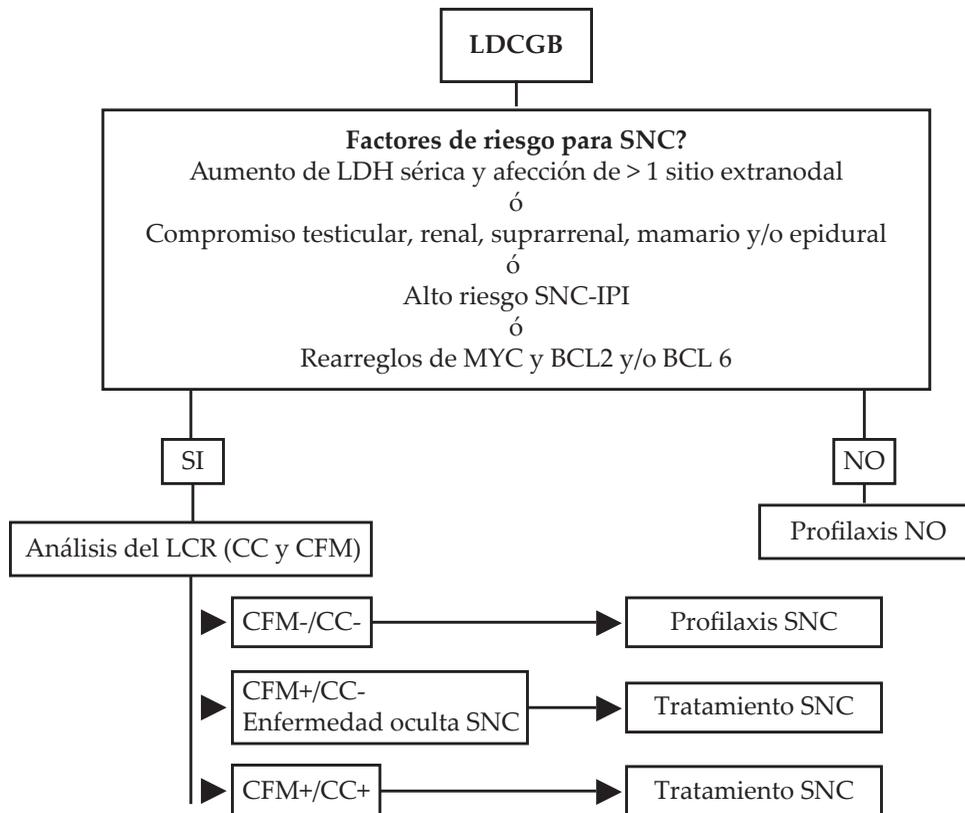
- La única herramienta válida para el diagnóstico de LDCGB es el examen histopatológico, y debe ser realizado preferentemente sobre material obtenido por biopsia escisional (no por punción).

Estadificación

- Historia clínica completa con examen físico. Interrogatorio de síntomas B. Consignar si se trata de enfermedad voluminosa (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 o 7 cm).
- Hemograma y química general incluyendo LDH y beta 2 microglobulina. En mujeres fértiles test embarazo.
- Serologías virales: VIH, hepatitis C y hepatitis B.
- Estudios de imágenes: de elección PET/TC con FDG. De no estar disponible pan TAC.
- Evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Asesoramiento en lo concerniente a preservación de la fertilidad y métodos de anticoncepción durante el tratamiento.
- Biopsia de médula ósea (puede omitirse de presentar compromiso evidente por PET/TC).
- Punción lumbar con estudio de LCR que incluya citometría de flujo en población de riesgo (ver figura 1). Tener en cuenta que 12% de los pacientes con infiltración en SNC (enfermedad oculta) sólo pueden ser detectados por CFM.

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

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 4**). 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. Éstos, **además de presentar variantes morfológicas**, se subdividen en subtipos **moleculares**: de células B centro germinales y de células B activadas (no centro germinal).

Tabla 4. Linfomas de células grandes B

Linfoma difuso de células grandes B, NOS

Variantes morfológicas

Centroblástico

Inmunoblástico

Anaplásico

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 linfomatoide

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 plasmablástico
 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

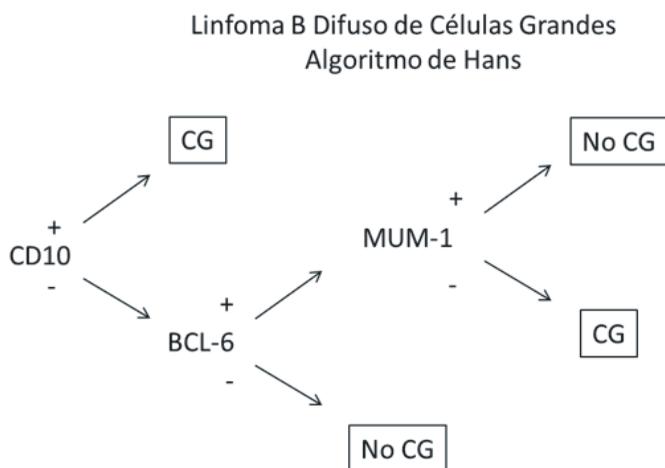
Linfoma de células B, inclasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma Hodgkin clásico

Características Inmunofenóticas

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.

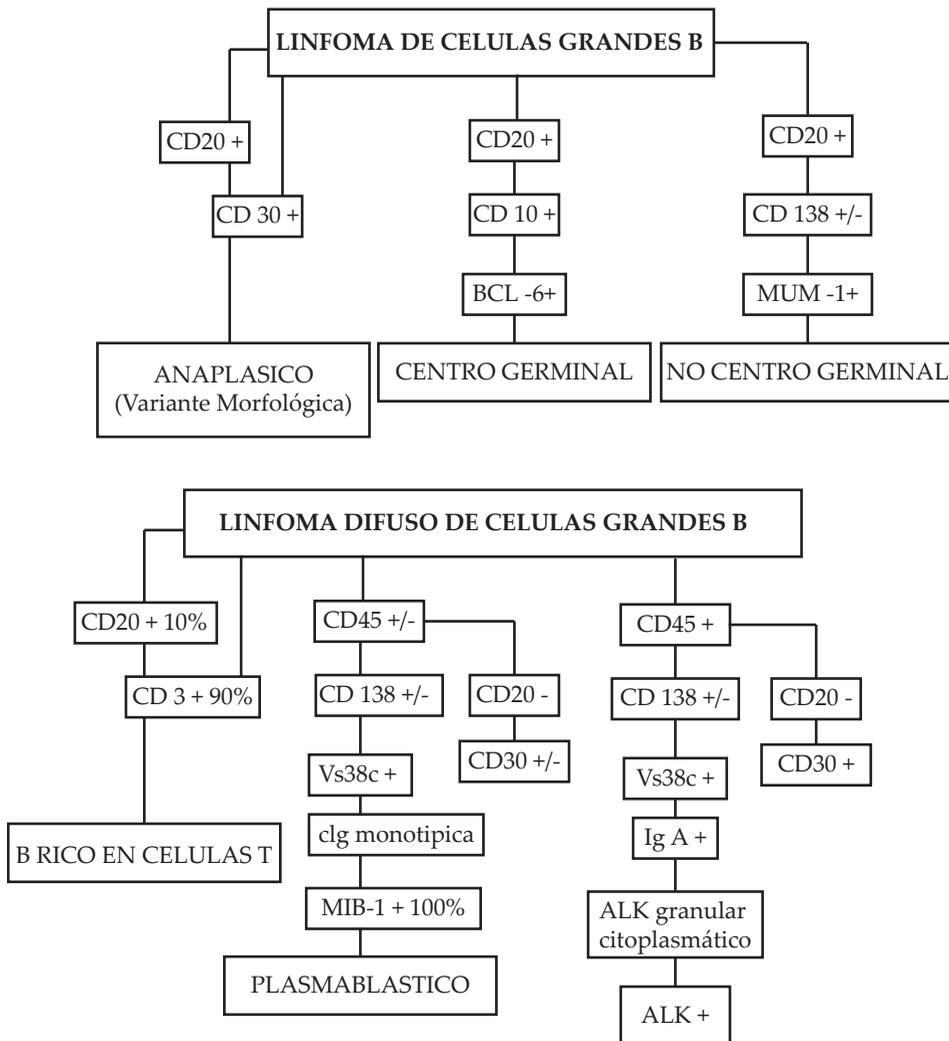


La diferenciación por inmunohistoquímica entre subgrupo centrogerminal (CG): CD10+, BCL-6+ vs no-CG: MUM-1+, no se correlacionaría con el pronóstico clínico, a diferencia de la división de los mismos basada en la expresión génica. La investigación de nuevas estrategias terapéuticas renovó el interés 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. 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 LDCGB pero el CD20 es negativo, se debe considerar la posibilidad de terapia previa con rituximab, linfoma de células grandes B ALK+, linfoma plasmablástico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos se recomienda utilizar marcadores adicionales de linaje B como PAX-5 y CD79a.

Citometría de flujo multiparamétrica

	CD45	CD19	CD10	CD20	CD5	CD79b	CD200	CD43	CD38	CD81	CD95	CD39
LDGC CG	++	+	+	++	-	-/++	-	-	+/>++	+/>++	+	-/+
LDGC No CG	++	+	-	++	-	-/++	+	-/+	+/>++	+/>++	+/>++	+/>++

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



La actualización de la clasificación de 2017 sustituye la categoría “linfoma de células B inclasificable (LCBI) con características intermedias entre LDCGB 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	FRECUENCIA	
		ABC	CG
Rearreglos	Rearreglos de <i>BCL2</i>	<5%	40%
	Rearreglos de <i>BCL6</i>	25-30%	15%
	Rearreglos de <i>MYC</i> (single hit)	5-8%	5-8%
Alteración N° de copias	3q27 ganancia/amplificación (<i>BCL6</i>)	45%	15-20%
	6q21 delección (<i>PRDM1</i>)	45%	25%
	9p21 (<i>CDKN2A</i>)	40%	20%
	18q21 ganancias/amplificación (<i>BCL2</i>)	55%	15%
Mutaciones	<i>TP53</i>	25%	20%

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 clasificado como LDCGB NOS ni como linfomas de Burkitt.

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.

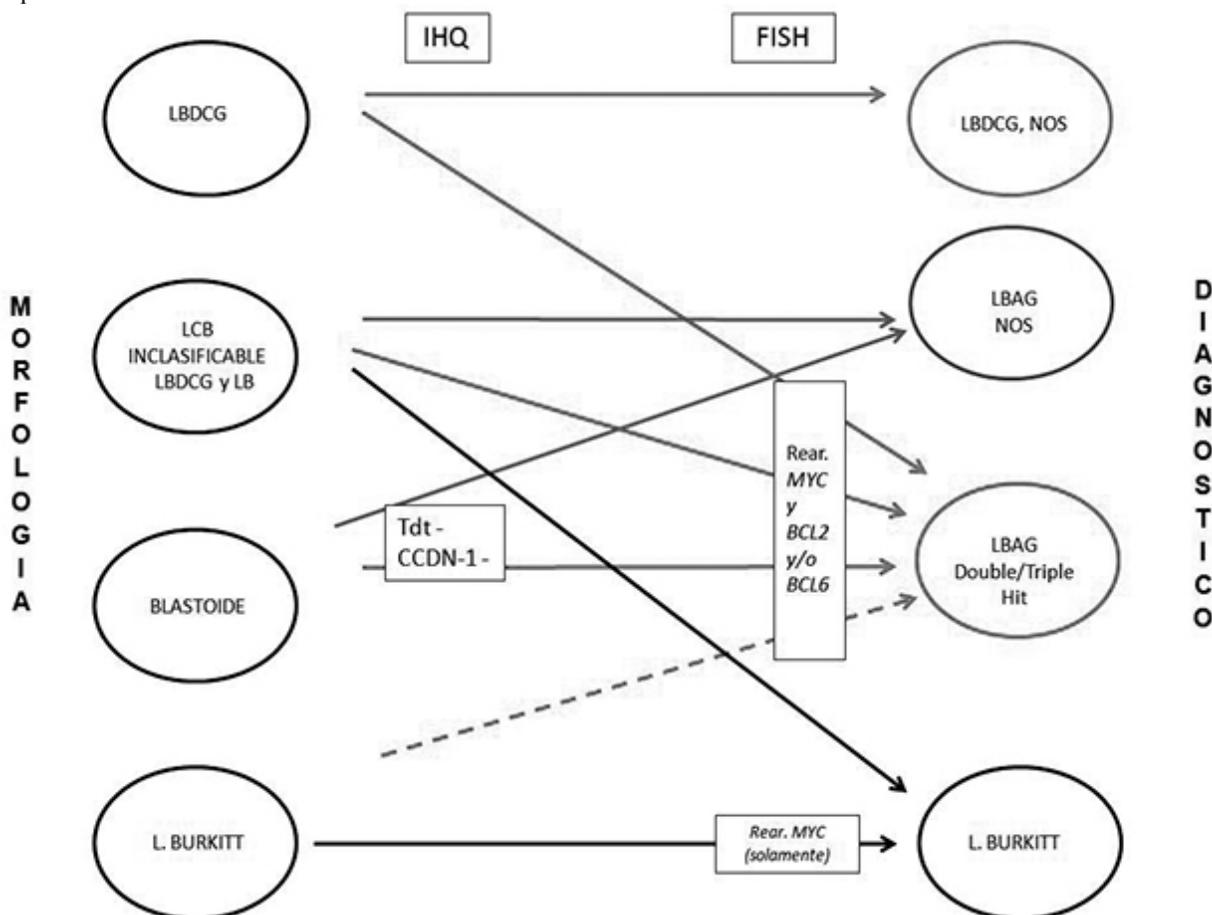
Especificar morfología: LDCGB, LCBI o blastoide (similar a linfoblastos)

Esta categoría **no incluye**:

- linfomas con rearreglos de dos oncogenes que no involucren al gen *MYC*.
- linfomas con rearreglos del gen *MYC* y otros genes (*BCL3*, *CCND1*, etc).
- leucemia/linfoma linfoblástico B con rearreglos 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 rearreglos génicos como los doble/triple *hit*.



El diagnóstico de LDH y LTH requiere de técnicas de citogenética molecular (FISH) para la detección de rearreglos 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 aquéllos 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% tiene IPI de 3-5. El 45 al 63% muestra 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 (aun 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)

Tres categorías

Estadios I y II no voluminosos y sin factores de riesgo

(SLE a 10 años del 90%)

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 salivales, mama) se preferirá R-CHOP x 6.

Estadios I y II no voluminosos con factores de riesgo

(SLE a 5 años del 70%)

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 o R-CHOP 21 x 6.

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

Estadios I y II voluminosos

R-CHOP21 x 6 +/-RT locorregional (30-40 Gy en campos comprometidos) (Nivel evidencia 2a)

Presentan una supervivencia 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 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.

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 para evaluación de respuesta interina. 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. Al momento no hay evidencia para la toma de decisiones terapéuticas basadas en resultado de PET/TC interino.

Frente a los resultados limitados obtenidos en sobrevida global con R-CHOP en los pacientes menores de 60 años con IPI 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)

III. Tratamiento de pacientes recaídos y refractarios

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

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 se obtienen en pacientes que ingresan al TAMO en RC (PET negativo) luego de la QT de rescate.

Los esquemas incluyen:

- ESHAP
- ICE
- MINE o MIZE
- Vinorelbina, 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 estado funcional adecuado 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.

En pacientes refractarios o en recaída tras 2 líneas (con o sin TAMO) podrían utilizarse CAR-T pero éstas no están disponibles en nuestro medio.

Esquemas de segunda línea y terapias posteriores 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*)
- Polatuzumab en combinación con rituximab y bendamustina, (*no aprobado por ANMAT*)
- Monoterapia con rituximab
- Tafasitamab-lenalidomida (*no aprobado por ANMAT*)
- Selinexor (*no aprobado por ANMAT*)
- 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.

Se recomienda:

- Evaluación geriátrica global
- Evaluación funcional respiratoria
- Prefase de corticoides (100 mg/día por 7 días; podría asociarse 1 mg de vincristina)
- Plan de profilaxis de lisis tumoral
- Profilaxis primaria con factores estimulantes de colonia
- En mayores de 80 años se propone R-mini CHOP.

Profilaxis del SNC

Se considera indicada en aquellos pacientes con factores de riesgo para presentar compromiso de SNC (ver figura 1)

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 estado funcional, puede considerarse la consolidación con 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 plasmablastico:

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 o 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

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 resultados pobres 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 compromiso del SNC frecuente 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

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, anomalías 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	Centrogerminal/Cel B activada	Centro germinal (83%)
BCL2	Positivo	Negativo
BCL6	Poco presente	Presente+++
CD10	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 e l tratamiento del linfoma de Burkitt y del linfoma difuso de células grandes

Grupo de riesgo	
1	Estadio I y II completamente reseado
2	Estadio I y II incompletamente reseado 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 años) 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	pSLE4.a	Valor p
Edad	0-14 años	59± 2%	P= 0.0002
	>15 años	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+SNC-	50 ± 7%	P= 0.16
		58± 2%	

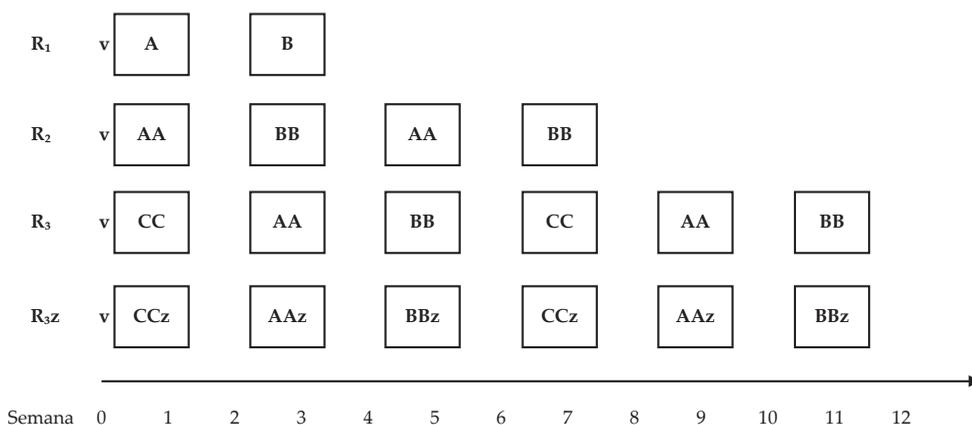
4. Tratamiento

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 35 años.

La mayoría de los grupos estratifica el tratamiento de acuerdo al estadio, resecabilidad, LDH, compromiso de MO y SNC en 3 o 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 más 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 resecables.

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		PREFASE V	
G.A.T.L.A		(Prefase de Citorreducción)	

Dexa V.O.	10mg/m ² /d a 5 días		_____ mg
CFM	200 mg/m ² /d c/ MESMA		_____ mg
INF (1h)			

MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Diagnóstico	
6 / 16 / 2 mg	< 1 año	_____ / _____ / _____ mg
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		Bloque A	
G.A.T.L.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	
6 / 16 / 2 mg	< 1 año	_____ / _____ / _____ mg
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: _____/mm³

Neutrófilos : _____%

Plaquetas : _____/mm³

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 bolo
 Metotrexato: dosis total 2 g/m² día en infusión de 4 hs. Rescate leucovorínico: horas 42, 48 y 54. A 15 mg /m² dosis IV

Días 234 y 5: similar al bloque A

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

Pre-hidratación desde 1hora 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 bolo, seguido de 1.5 g /m² durante 4 horas en 200 ml de dextrosa al 5%. Monitoreo estricto 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		<i>Bloque B</i>	
	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 RLC 12 mg/m ² EV / P.O. (h 51 y 54)	_____ mg
	CFM inf (1h)	200 mg/m ² /d con Mesna (MESNA 70 mg/m ² h 0.4 y 8)	_____ mg/día _____ mg
	MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico	MXT / ARA-C / DMT IT _____/_____/_____ mg
Día 1	6	16	2 mg < 1 año
2	8	20	4 mg > 1 año y <2a
3	10	26	4 mg > 2 años y <3a
4	12	30	4 mg >3a
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 bolo. 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	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	
Administrar GCS-F 5 µg/kg/d SC 24 hs. Después de finalizada la QT (día 6) durante 10-14 días			
Día 1	2	3	4
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 _____ _____ _____			

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 Soc Hematol Educ 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 Clin Proc*. 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 Clin Oncol*. 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 J Haematol*. 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 Clin Oncol*. 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	++	+	+	+++	-	-/+	++	-	-	+

Citogenética/biología molecular

- Citogenética o FISH para investigación de t(14;18), rearrreglo IGH-BCL2.
- En los casos de LF en transformación se recomienda la evaluación de rearrreglos del gen *MYC* (t(8;14) o variantes).
- En pacientes jóvenes con enfermedad agresiva, infiltración del anillo de Waldeyer, y en ausencia de rearrreglos del BCL2 se sugiere la búsqueda de rearrreglos de IRF4.

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
 - β2 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 presencia de rearrreglo del gen *BCL2*. 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, delección de 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 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:**FLIPI1**

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 dosis moderadas 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 sitio ganglionar comprometido (ISRT) 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 inmunoquimioterapia (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)
- RBendamustina x 6 ciclos. (Nivel 1)
- RCVP/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 en Argentina**
- Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/ m² cada 2-3 meses durante 2 años. En discusión, ya que demostró ventaja en PFS pero no en sobrevida global comparado con observación (**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.
- 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 antes de los 2 años (POD24) 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.

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 en 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 (en tercera línea)

Idelalisib: es un inhibidor de PI3K aprobado como monoterapia en Argentina en 2019 para linfoma folicular recaído/refractario al menos a 2 tratamientos previos, a raíz de estudios clínicos que demostraron efectividad en este subgrupo (tasa de respuesta global 56%, RC 14%). La dosis es 150 mg VO (2 veces por día). El tratamiento está indicado hasta progresión o toxicidad inaceptable. Atención a los EA más frecuentes diarrea, colitis, tos, pirexia, fatiga, neutropenia y elevación de transaminasas. Apropiaada profilaxis con TMS y monitoreo de CMV.

Copanlisib EV fue recientemente aprobado por FDA (no aprobado por ANMAT).

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 sobrevida global, en pacientes recaídos y refractarios y es una opción en enfermedad quimiosensible en recaídos antes de los 2 años **(nivel 2A)**

El trasplante alogénico 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, crecimiento desproporcionado en una localización 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 tumor 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; 48148.
- Dreyling M, Ghielmini 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.
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1008-1018.
- Salles G, Schuster SJ, de Vos S et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica.* 2017;102(4):e156-e159.

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 (sobreexpresión 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. (3% de los diagnosticados nuevos LNH NCCN 1)

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 escisional 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.

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 marginal esplénico, 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 más de 95% de los casos, aun en los casos CD5 o CD23+. Existen casos raros 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.

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 un peor pronóstico.

c- Citometría de flujo multiparamétrica (CFM)

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

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

d- Diagnósticos diferenciales

Figura 1. Diagnósticos diferenciales del patrón nodular

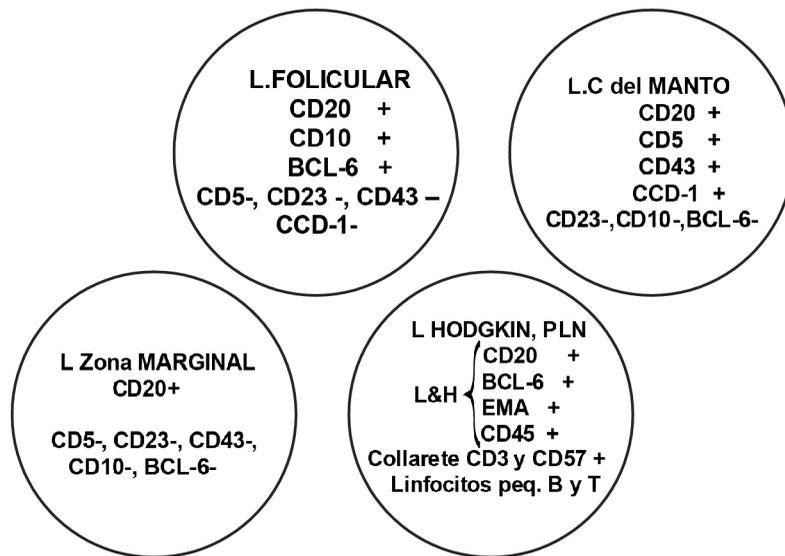
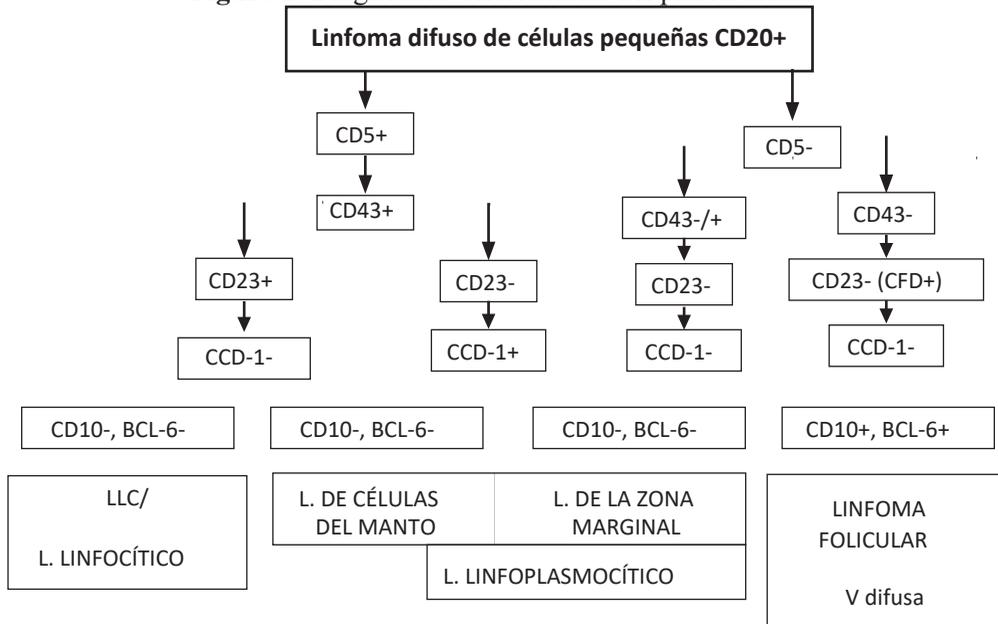


Figura 2. Diagnóstico diferenciales del patrón difuso



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.

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 completo incluyendo examen de la región de Waldeyer, bazo e hígado. PS (ECOG) y presencia de síntomas B
- Laboratorio completo:
 - Hemograma con recuento de plaquetas
 - LDH
 - β2 microglobulina
 - Ac. úrico
 - Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core IgG, 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, detección del rearrreglo IGH-CCND1 por FISH o t(11;14) por citogenética convencional.
- 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 (FLI-PI) han sido utilizados en LCM, pero no permiten una buena separación de las curvas de supervivencia. Hoster y col. han descrito un nuevo índice pronóstico, llamado Índice Pronóstico Internacional para LCM (MIPI) (Qx [calculatehttps://www.qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis](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 blastoideas y pleomórficas. El MIPI b incorpora el

Ki67, como variable biológica asociada, pero formando parte de una fórmula compleja. Recientemente se ha publicado un nuevo índice pronóstico que combina el MIPI con el índice Ki67 (valor de corte de $\geq 30\%$), logrando discriminar en 4 grupos de riesgo.

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 (MIPI original)

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

- Estadios tempranos (I-II)

Son muy infrecuentes y para ellos no existe una recomendación estándar.

- Estadios avanzados

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

Existe un subgrupo de pacientes con una presentación clínica 'indolente', a quienes se podría tomar una conducta de 'watch and wait' inicialmente (ver sección D a continuación)

A. En pacientes jóvenes (<65 70a)

- La calidad de la remisión es un factor pronóstico importante en términos de sobrevida 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 con dosis intensificadas más TAMO:

- Esquema: 3 R-CHOP más 3 R-DHAP (alternados) + TAMO (**recomendación 2A**)

SLP de 68% a 2 años.

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

En el estudio randomizado fase III, la tasa de tiempo a falla terapéutica fue significativamente mayor para el grupo experimental (9.1 años vs. 3.9; p= .038)

- R-DHAP x 4 + TAMO + Mantenimiento (**recomendación 2A**)

Se basa en los resultados de un estudio fase III del Grupo LySA (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.

Tasa de respuesta global 89% y tasa de RC 77%

SLP (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).

- HyperCVAD-MTX/AraC-Rituximab ± TAMO (**recomendación 2A**)

Mejor porcentaje de RC que R-CHOP (87% vs 50%). Con un seguimiento de 15 años, la SG fue de 46% con una mediana de SG de 13.4 años.

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.

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.

- Mantenimiento con rituximab post TAMO (recomendación categoría 1)

Su uso post TAMO mejoró la SLP y SG en comparación a la observación

Rituximab 375 mg/m² cada 2 meses por 3 años

- Consolidación con trasplante alogénico de MO

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

B- En ancianos y no aptos para TAMO:

- Rituximab monoterapia

Como único agente no se encuentra recomendado (tasas de respuesta de 27%). Sí 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.

- R-bendamustina

Dos estudios han evidenciado mejor SLP sin diferencias en la sobrevida global, comparado con R-CHOP en primera línea en un grupo de pacientes con una media de edad de 70 años. A su vez demostró un mejor perfil de seguridad.

- VR-CAP

Si bien no está aprobado por ANMAT ha demostrado ser superior a R-CHOP en términos de SLP, aunque su uso se encuentra limitado por la toxicidad hematológica.

- R-BAC 500.

El grupo italiano FIL publicó el resultado de 57 pacientes mayores de 65 años tratados con R-BAC 500. La SLP a 3 años fue 75% aunque su uso se encuentra limitado por la toxicidad.

- R-CVP, clorambucilo-rituximab,

Por su menor toxicidad podría ser considerado en pacientes muy frágiles.

Mantenimiento con rituximab en pacientes no aptos a TAMO

El rol del mantenimiento posterior a esquemas a base de bendamustina aún no ha sido aclarado, si bien se acepta su uso en la práctica cotidiana

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

C. Recomendaciones terapéuticas en pacientes recaídos

No existe un tratamiento de elección.

- Ibrutinib. Este inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton ha sido aprobado 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. En el mismo se trataron 111 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 67% (23% RC) con una mediana de duración de respuesta de 17.5 meses. La mediana de SLP fue de 13 meses y la mediana de SG 22.5 meses (seguimiento de 26.7 meses). Luego del inicio del tratamiento se observa linfocitosis transitoria en un tercio de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (54%), astenia (50%), náuseas (33%) y disnea (32%). Sangrado grado 3-4 se observa en el 6%. La incidencia de FA fue del 11% global, con una incidencia del 6% grado 3. Cabe mencionar que 10/12 pacientes que desarrollaron este evento presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular.

- **Acalabrutinib.** Es un inhibidor oral de tirosin kinasa de Bruton más específico que ibrutinib, lo cual reduciría el riesgo de ciertos efectos adversos. Acalabrutinib fue aprobado por FDA en 2017 y por ANMAT a fines del 2019, para LCM recaído/refractario en base a los resultados del estudio ACE-LY 004. La dosis de acalabrutinib es 100 mg dos veces por día vía oral hasta progresión o intolerancia. Con una mediana de seguimiento de 38.1 meses, en el estudio ACE-LY 004 se incluyeron 124 pacientes que alcanzaron una ORR del 81% con 48% de RC. La mediana de SLP fue de 22 meses y de SG 59.2 meses, no siendo alcanzada para el grupo de pacientes que habían recibido una sola terapia previa. No se reportaron episodios de fibrilación auricular grado III IV y la incidencia de hemorragias grado ≥ 3 fue 4%.
- **Lenalidomida.** De acuerdo a los resultados del estudio EMERGE de fase II, 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-C y 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.
- **Trasplante alogénico de médula ósea:** el uso del trasplante alogénico con acondicionamientos de intensidad reducida, ha mostrado su eficacia a largo plazo en pacientes con LCM recaídos y refractarios. Es una opción a considerar en nuestro medio en pacientes que han recaído tempranamente a un TAMO previo, o pacientes refractarios, siendo motivo de discusión individual para cada paciente, en el contexto de las nuevas terapias diana.
- En el año 2020 FDA aprobó terapia con células CART brexucabtagén autocel (tecartus), basado en estudio ZUMA-2 cuya actualización de datos al 2021, mostró con una mediana de seguimiento de 17.5 meses, tasa de respuesta completa de 67%. **Esta terapia no se encuentra disponible en Argentina.**

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 esplénicos 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.

No hay una conducta terapéutica estándar, siendo una posibilidad adoptar una estrategia de 'watch and wait'.

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, éstos, 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.
- Werdlow 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.
- Visco C, Chiapella A, Nassi L et al. Rituximab, Bendamustine and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017; 4(1): e15-e23
- Le Gouille S, Thieblemont C, Oberic L et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Trasplantation in mantle cell lymphoma. *NEJM.* 2017. 377(13): 1250-1260.
- Chihara D, Cheah C, Westin J et al. Rituximab plus Hyper-CVAD alternating with Mtx/ARA-c in patients with nwely dagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase 2 study of the MD Anderson Cancer Centre. *BJH.* 2016; 172(1): 80-8.
- Wang ML, Blum KS, Martin P et al. Long-term follow up of MCL patients treated with single agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015; 126(6): 739-45.
- Wang M, Rule S, Zinzani PL et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 391(10121): 659-667.
- Wang ML. Poster #146, poster session. 16th ICML Lugano Meeting. 2021.
- Goy A, Sinha R, Williams M et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: a phase II MCL-001 (EMERGE) Study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29): 3688-3695.

Linfoma primario mediastinal (LPM)

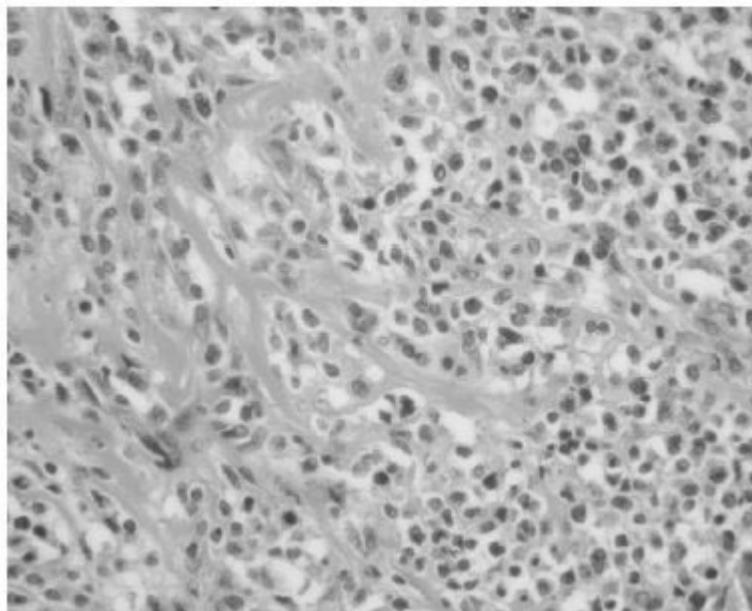


El LPM es un linfoma B de células grandes de origen tímico que constituye el 2%-5% de los linfomas no Hodgkin. Predomina en el sexo femenino, con una mediana de edad de 30 años. La presentación clínica más frecuente es la de una gran masa mediastinal y los síntomas en general derivan de la existencia 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+, CD 30 débil, MAL (en el 70%). Expresan

factores de transcripción: BOB1, OCT2. No expresan antígenos HLA I ni sIg.

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, hepatograma, uricemia, B2 microglobulina (siempre es normal). Serología para hepatitis B y C, HIV.
- Imágenes: TAC o PET/TC.
- ECG, fracción de eyección ventricular izquierda en reposo (eco doppler color)
- Biopsia de médula ósea

Diagnósticos Diferenciales

- Linfoma de Hodgkin: CD15+, CD 30++
- Linfoma linfoblástico T
- Otros linfomas B de células grandes (siempre expresan sIg)
- Carcinomas: son citoqueratinas positivos.
- Linfoma de zona gris

Tratamiento

RCHOP-14 x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)

RDAEPOCH x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)

La RT sólo puede ser omitida en caso de tratamiento con R CHOP-14 o R da EPOCH y evaluación de la respuesta con PET -TC

Estudios recientes: Dunleavy (2013), IELSG 37 (2016-ICML 2021), LYSA (abstract ICML 2021) han demostrado la superioridad de regímenes intensos RDAEPOCH o RCHOP 14 en cuanto a SG y SLP versus R-CHOP/21 disminuyendo la necesidad de terapias posteriores y de utilizar radioterapia de consolidación.

Masa residual (MR). Más del 50% de los pacientes con LPM presentan MR mediastinal.

Se recomienda evaluación post fin de inmunoterapia con PET TC.

Evaluación interina:

Se debe realizar con TAC luego del 3er ciclo sólo para descartar progresión.

La persistencia de la masa inicial no debe interpretarse como falla al tratamiento.

Evaluación con PET TC de fin de tratamiento:

SD 1-3: Se puede omitir la RT. Sólo seguimiento con TAC

SD 4: RT o seguimiento con nuevo PET a las 8-12 semanas

SD 5: Se considera falla al tratamiento. Ver Enfermedad refractaria/recaída

En caso de RT se deben usar dosis de 30-36 Gy fraccionadas en 1.5-5 Gy.

No se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras como consolidación del tratamiento en pacientes que logren una primera RC post tratamiento mencionado.

Nuevas variables están siendo consideradas en este escenario como la Lesión Glicolítica Total (TLG) y el Volumen Metabólico Tumoral (MTV) que podrán contribuir a la toma de decisiones.

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.

Se recomienda confirmar la recaída con nueva biopsia.

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

OTROS TRATAMIENTOS DE RESCATE:

Pembrolizumab (*Armand P. JCO 2019*)

Nivolumab y Brentuximab (*Zinzani P. JCO 2019*)

Seguimiento

El seguimiento de estos pacientes debe realizarse con TAC, se recomienda nuevo PET –TC sólo en caso de sospecha de recaída. En todo paciente que recibe RT mediastinal se recomienda control estricto cardiológico, tiroideo y de segundas neoplasias.

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.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;368(15):1408-1416.
- 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.
- Ceriani L, Milan L, Martelli M et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT. scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood. 2018.
- Melani C, Advani RH, Roschewski M et al. End-of-treatment CT and serial FDG-PET Imaging to assess residual disease in primary mediastinal B-cell lymphoma [abstract]. Blood. 2017;130(suppl 1). Abstract 2859.
- Cavalli F, Ceriani L, Zucca E. Functional imaging using 18-fluorodeoxyglucose PET in the management of primary mediastinal large B-cell lymphoma: the contributions of the International Extranodal Lymphoma Study Group. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016; 35:e368-e375. (IELSG 37).
- Camus et al. Abstract #50. ICML 2021. LYSA Group.

- Armand P, Rodig S, Melnichenko V et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37:3291-3299.
- Zinzani P, Santoro A, Gritti G et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II Checkmate 436 study. *J Clin Oncol.* 2019;37:3081-3089.

Linfoma de Burkitt



Introducción

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin B agresivo y poco frecuente (1% LNH) del cual se describen 3 variantes clínico-epidemiológicas en la última clasificación de la OMS: endémico (África región malaria endémica), esporádico y asociado a inmunodeficiencia. Translocaciones recíprocas del proto-oncogén *MYC* definen genéticamente a estas 3 variantes. Estos rearrreglos involucran al gen *MYC* en el brazo largo del cromosoma 8 (8q24) y a alguno de los genes que codifican para las cadenas de inmunoglobulinas: *IGH* en aproximadamente el 80% (t(8;14)), Ig kappa en un 15% (t(2; 8)) e Ig lambda en un 5% (t(8; 22)). Estudios recientes han identificado mutaciones recurrentes que, contribuyen a la linfomagenesis a través de mecanismos epigenéticos y transcripcionales, y podrían tratarse de blancos terapéuticos futuros: sinergismo entre *MYC* y vía PI3K/AKT/mTOR, activación oncogénica aumentada de *CCND3* y aumento de proteínas sensibles a inhibidores de BET. Las translocaciones del *MYC* pueden encontrarse también en otras neoplasias B como el LDCGB (LDCGB *single hit*) o asociado a rearrreglos del *BCL2* y/o *BCL6* (linfomas B de alto grado con rearrreglos del *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*). Existen otras neoplasias B maduras con morfología, inmunofenotipo y/o características moleculares (perfil de expresión génica) similares al linfoma de Burkitt pero sin rearrreglo del *MYC*: linfoma Burkitt-like con aberraciones del cromosoma 11q (BLL-11q). El BLL-11q se describe en pacientes jóvenes (edad media 15 años) inmunocompetentes como así también inmunocomprometidos post-transplantes con enfermedad nodal frecuentemente localizada, e incluye ganancias y/o pérdidas teloméricas del 11q; si bien se desconoce el manejo terapéutico óptimo, este linfoma tendría buenas tasas de sobrevida (entidad provisional según la OMS).

Clínica

Los pacientes con LB suelen presentar masas tumorales de crecimiento rápido con el consecuente riesgo de lisis tumoral espontánea. Habitualmente éstas son voluminosas y comprometen el abdomen. Se describe específicamente la afectación ileo-cecal en LB esporádico y ocasionalmente compromiso extranodal en médula ósea, gónadas y riñones. En el caso del LB asociado a inmunodeficiencia, enfermedad nodal abdominal y extenso compromiso de médula ósea; en los pacientes con infección por VIH la incidencia aumenta con CD4 mayores a 50/mm³. El compromiso del sistema nervioso central se da en el 15% de los casos.

Diagnóstico

Anatomía patológica con inmunohistoquímica: son células clásicamente monomorfas de tamaño mediano con núcleos redondos, nucleolos oscuros múltiples 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 asociados a linfocitos B (CD19, CD20, CD22, CD79a), marcadores centros germinales (CD10, BCL6), HLADR y CD43. Negativos para CD5, BCL2, Tdt y CD23. EBER y CD21+ en casos asociados a inmunodeficiencia y endémicos, en los casos esporádicos suelen ser negativos.

La biopsia de médula ósea, punción lumbar y citometría de flujo de LCR son esenciales.

Los factores de riesgo difieren según el grupo cooperativo de estudio, sin embargo, aquéllos habitualmente usados son la edad, PS, LDH, compromiso de SNC y médula ósea.

Se puede clasificar en:

- Riesgo bajo: estadio localizado con LDH normal y masa abdominal totalmente resecada o masa única extra abdominal menor a 10cm.
- Riesgo alto: estadio I con masa abdominal o extraabdominal mayor a 10cm estadios IIa IV.

Tratamiento

- 1) RCHOP es inadecuado.
- 2) Esquemas quimioterápicos de alta intensidad, como por ejemplo el R-CODOX-M/IVAC y R-HyperCVAD, con tasas de SG a los 3 años cercanas al 70%. La terapia adaptada al riesgo, R-CODOX-M/IVAC modificado en pacientes de bajo riesgo, ha demostrado ser igual de eficaz. En pacientes mayores o con múltiples comorbilidades, estos regímenes son altamente tóxicos y poco tolerados. Surgen así estra-

tegiás menos intensivas como el R-DA-EPOCH, con SG a 6 años cercanas al 90%. A la fecha no hay estudios comparativos entre estos esquemas.

Opciones de primera línea:

- R-CODOX-M/IVAC (original o modificado)
- R-DA-EPOCH (de elección en pacientes mayores o no aptos sin compromiso parenquimatoso del SNC)
- R-HyperCVAD

3) Siempre debe realizarse profilaxis en SNC.

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

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

6) El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no se considera como estándar de tratamiento en primera línea ya que no ofrecería ventajas por sobre los esquemas de quimioterapia intensivos.

7) Escasa información en contexto de recaída o refractariedad: estudios retrospectivos demuestran tasas de respuestas globales del 40% con quimioterapia y una SG media de aproximadamente 3 meses.

Opciones de segunda línea:

- Re-inducción con mismo esquema de primera línea (recaídas tardías)
- Altas dosis de citarabina en pacientes vírgenes de dicha droga.
- R-DA-EPOCH
- R-ICE
- R-IVAC
- R-GDP

Aquellos que alcanzan la remisión deberían ser considerados para trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

Régimen de quimioterapia linfoma de Burkitt

R-CODOX-M/IVAC (Esquema Magrath)

Compuesto de 4 ciclos. Para iniciar cada ciclo debe tener un recuento de neutrófilos absolutos $>1000/\mu\text{L}$ y plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$.

R-C ODOX-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 2mg) 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 mg/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 1 hora en el día 10, seguido de 900 mg/m^2 EV en 23 hs. Rescates de leucovorina a las 36 hs. del inicio de la infusión de metotrexato.

Iniciar G-CSF 24 hs, luego de iniciados los rescates de leucovorina y continuar hasta tener recuento de neutrófilos $>1000/\mu\text{L}$.

Profilaxis intratecal (IT):

Citarabina IT 70 mg/m^2 días 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 < 65 años : 1500 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uroprotección
- En pacientes > 65 años: 1000 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uroprotección
- Etopósido 60 mg/m² EV día 1 a 5

Citarabina:

- En pacientes < de 65 años 2 gr/m² EV cada 12hs. 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)

Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghilmini M, Salle sGA, 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.
- Lacasce V et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas:
- Oosten LE 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 1.2020.
- 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.
- Lap CJ, Nassereddine S, Dunleavy K, Wagener R, Seufert J, Raimondi F et al. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood*. 2019;133(9):962-6.
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson J et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 38, n°22 (August 01, 2020) 2519-2529.
- Novel biological insights and new developments in management of Burkitt lymphoma and high-grade b-cell lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2021. Jun 7;22(7).

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 supervivencia 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 estadios 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 ó 18.

Histopatología

• Linfoma MALT

El origen se encuentra mediado por el HP que desencadena un fenómeno inflamatorio sostenido (gastritis por *Helicobacter*) conformación 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

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

Estadio II Tumor que se extiende al abdomen desde el TGI

II1 compromiso de ganglios locales

II2 compromiso de ganglios retroperitoneales

Estadio IIE Compromiso de serosa y órganos o tejidos adyacentes

Estadio 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 1g/día. (14 días)

Terapia secuencial o concomitante: amoxicilina 1g 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 5días. (10-14 días)

Terapia triple basada en levofloxacina: IBP-amoxicilina 1g 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 3-6 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 EII:

Radioterapia gástrica 30 Gy (C1)

Rituximab 375mg/m²/semanal 4dosis (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)

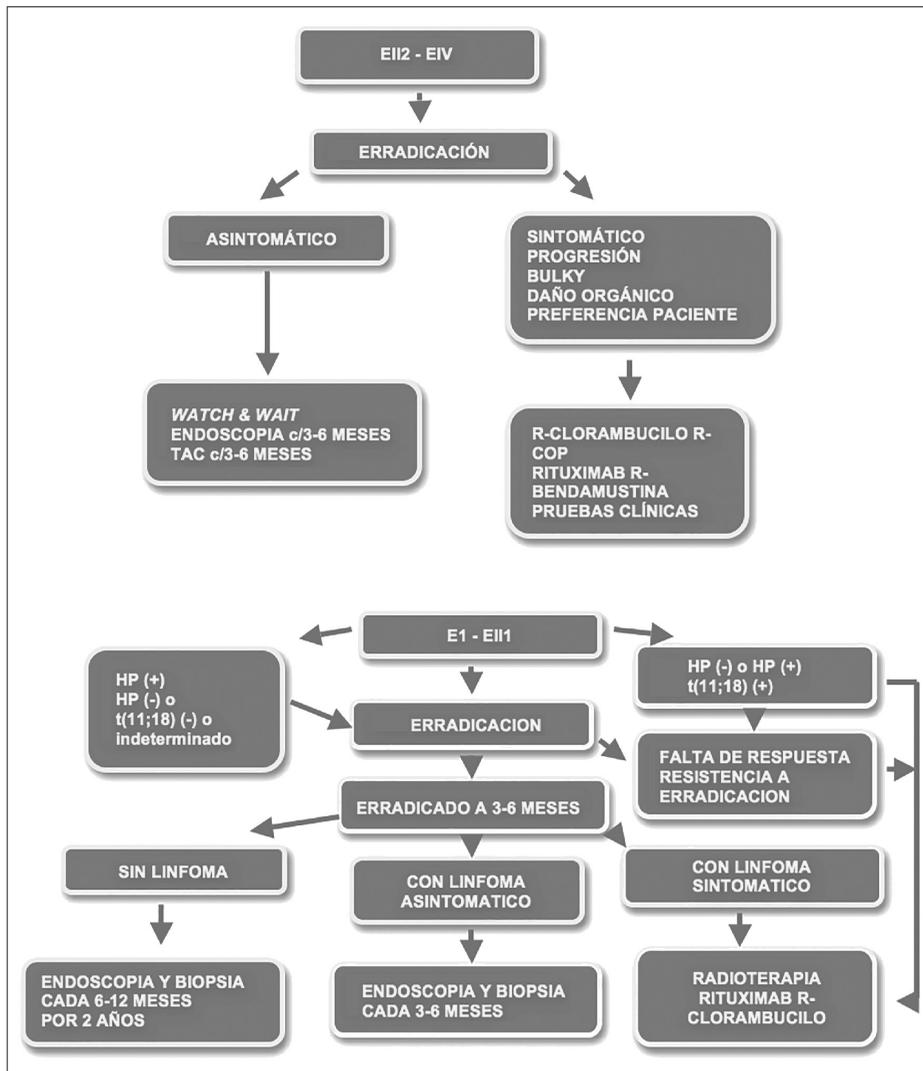
R-Lenalidomida (C1A)

R-Cladribine (C1B)

R-Fludarabina (C1B)

⁹⁰Y-ibritumomabtiuxetan (C1B)

Algoritmo terapéutico 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;10:511.
- 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 Clin Oncol*. 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 Jul27.[Epubaheadof 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 nonHodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 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 Clin Oncol*. 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 toda su circunferencia 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 se encuentra 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 descriptas, 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. V variable IgD con expresión parcial de DBA44
- ✓ Negativo: CD10, CD23, CD5, CD 103 (CMF), ciclina D1 y BCL6. Ki67 bajo (<5%)

• Genética:

No presenta alteraciones genéticas específicas, aunque 30% de los casos presentan delección de 7q.

Para el diagnóstico diferencial y pronóstico puede ser útil la evaluación de los rearrreglos *IGH-BCL2* (t(14;18)), *API-MALT* (t(11;18)), *IGH-CCND1* (t(11;14)), y las mutaciones de *MYD88* (L265P), *BRAF*, *NOTCH* y *KLF2*.

• 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
 - ✓ Riesgo bajo (41%): sin factor adverso. SG (5años): 88%
 - ✓ Riesgo intermedio (34%): 1 factor adverso. SG (5años): 73%

✓ Riesgo alto (25%): ≥ 2 factores adversos. SG (5 años): 50%

- Grupo Internacional de Estudio de Linfoma Marginal: 593pts. 4 variables: Hb < 9.5g/dL, rto de plaquetas < $80 \times 10^9/L$, aumento LDH, adenopatía extra hilio esplénico

✓ Riesgo bajo (36%): sin factor adverso. SG (5 años): 95%

✓ Riesgo intermedio (56%): 1-2 factor adverso. SG (5 años): 87%

✓ Riesgo alto (8%): ≥ 3 factores adversos. SG (5 años): 68%

• Recomendación terapéutica

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

Esplenectomía:

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

Rituximab:

- ✓ Dosis: 375 mg/m²/semanal x 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;Integruppo 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. part2: 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 médula espinal.

Histopatología e inmunohistoquímica

La mayoría de los LPSNC son linfomas difusos de células grandes B (LDCGB). 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 médula 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) corporal total con contraste endovenoso.
- 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
- Se recomienda la evaluación de rearrreglos del gen BCL6 por FISH, presente en el 20-45% de los casos, y la búsqueda de mutaciones de MYD88 (L265P), presente en más del 50% de los casos.

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 considerada el estándar de tratamiento (infusión rápida en 2-4 hs. para adecuada concentración en LCR).

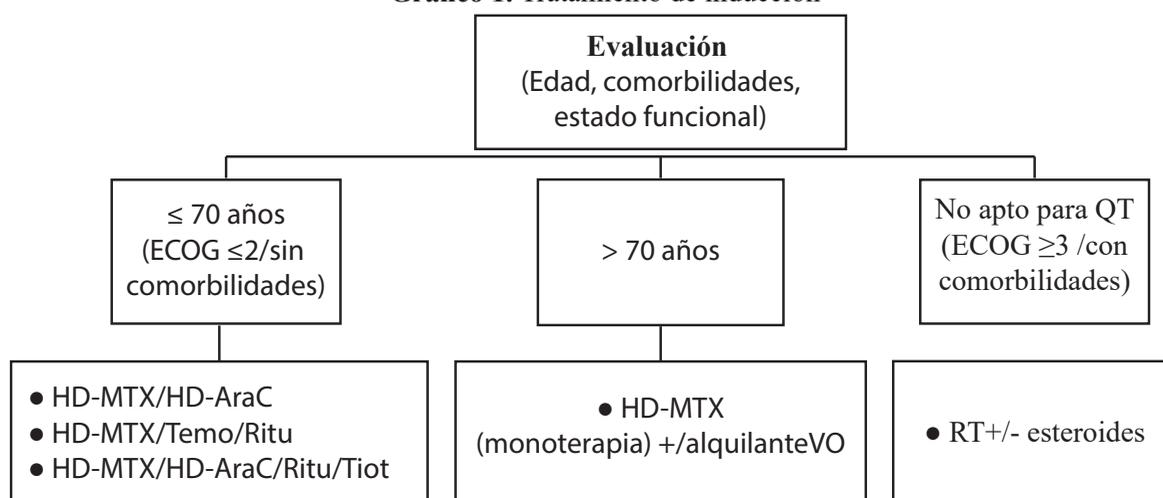
El agregado de altas dosis de ARAC, rituximab y tiotepa ha demostrado ventajas en sobrevida global.

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

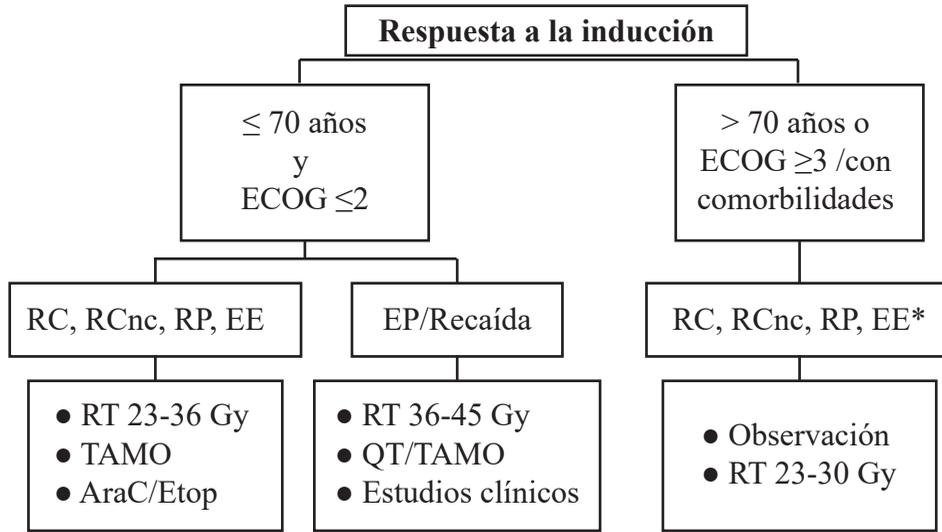


QT: Quimioterapia en dosis altas

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 altas dosis de MTX en combinación con altas dosis de Arac son recomendados como tratamiento de inducción siempre que sea posible. 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. ELIELSG32 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/m ² en 500 ml de Dx 5%	día 1 (EV, 20% en 15 min, resto en 3 hs)
Leucovorina	50 mg a las 24 hs. del inicio del metotrexato	EV cada 6 hs (3 dosis) luego 15 mg VO cada 6 hs (6 dosis)
Citarabina	2 g/m ² en 500 ml de Dx5%	Días 2 y 3 (cada 12 hs infusión EV 3 hs)

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos

Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastim 300 mcg día desde día 6

Cuadro 2. Inmunoquimioterapia.CALGB50202

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

Filgrastim 300 mcg desde el día 14

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

Cuadro 3. Inmunoquimioterapia en inducción. MATRix (RamaC)

Agente	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5g /m ² en 500 ml Dx5%	Día 1 (20% en 15 min, el resto 3 hs)
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 aquéllos 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 antirretroviral con las altas dosis de MTX en la inducción, sin incluir RT craneana.

Bibliografía

- Camilleri-Broët S, 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 standardize 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 CNS lymphoma: a randomized phase II trial. *Lancet*. 2009; 374: 1512-1520.
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB50202 (Alliance50202). *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 randomization 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 brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation as consolidation strategies after high dose methotrexate based chemoimmunotherapy in patients 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..
- Cady FM, O'Neill BP, Law ME et al. Del(6)(q22) and BCL6 Rearrangements in Primary CNS Lymphoma Are Indicators of an Aggressive Clinical Course. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4814-4819.
- Zhou Y, Liu W, Xu Z et al. *Neoplasia*. 2018; 20: 1059–1069.

Linfoma de órbita y anexos



Introducción

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

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;clg	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;- del13q
LLPc	+; +	-	-	-	-/+	-	-	Mutada	
LEZM	+; -/+	-	-	-	-	-	-	50% mutada 50% nomutada	del3q31-32d

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 linfoplasmocítico, LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal, slg; clg: inmunoglobulina de superficie/ inmunoglobulina citoplasmática, IGV: región variable de la inmunoglobulina.

Molecular y citogenético

1. Linfoma MALT ocular

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son la trisomía 3 y 18, y la delección de 6q o ganancia de 6p. Pueden presentar los rearrreglos API2/MALT1 (t(11;18)(q21;q21)) o IgH/MALT1 (t(14;18)(q32;q21)).

2. Otros subtipos de linfomas.

En las presentaciones de LCM, LLB y LF los hallazgos son los característicos de estas entidades.

Para el diagnóstico diferencial puede ser útil la evaluación de los rearrreglos IGH-BCL2 (t(14;18)(q32;q21)) e IGH-CCND1 (t(11;14)(q13;q32)).

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 *Chlamydia 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 psittacci. 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 a15% 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 PETvsTC 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 Io 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 $\beta 2m$ elevada. Los pacientes con compromiso bilateral, ganglionar o extranodal en algunas series han demostrado que tienen peor evolución.

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 dispositivo que protege la lente para evitar cataratas.

En los linfomas retrooculares 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. Considerar en primera línea.

Clorambucilo 0,1 mg/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 *Chlamydia 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*. 31:170-1842007.
- Medeiros L, Harris N. *Am J Surg Pathol*. 13:459471 1989.
- Karadeniz C et al. *Med Pediatr 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. Clinico pathological Characteristics and Treatment of Marginal Zone Lymphoma of Mucosa–Associated Lymphoma Tissue (MALT Lymphoma). *Cancer J Clin*. 2016;66:152171.
- Decaudin, Cremoux. Ocular adnexal lymphoma are view of clinico pathological 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. *Bio Med 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 siendo los linfomas no Hodgkin (LNH) los más frecuentes.

Este riesgo está directamente relacionado al status inmunológico del paciente. 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 linfoma de Burkitt.

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. 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.
Evaluación de rearrreglos del gen <i>MYC</i> por FISH (rearrreglos de <i>BCL2</i> y <i>BCL6</i> en algunos casos).
Evaluación de EBERs.

Tratamiento antiretroviral

Debe iniciarse lo más tempranamente. Es necesario el manejo individualizado y multidisciplinario con el servicio de Infectología para monitorizar toxicidades asociadas al tratamiento y adaptar el TARV al tratamiento quimioterápico.

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), todos los inhibidores de la integrasa (II) (excepto el elvitegravir) y los antagonistas de CCR5. Deben evitarse los inhibidores de proteasa (IP).

La interacción entre las drogas puede ser:

Interacciones farmacocinéticas			
Inhibidores de proteasa	CYP450	Ritonavir (el más potente)	No deben utilizarse.
	Potencian drogas metabolizadas por el citocromo p450.	Tripanavir	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por el citocromo p450
ITRNN	+ CYP450	Todos (excepto el rilpivirine con poco efecto sobre el CYP)	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por el citocromo p450.
II	Glucuronidación vía UGT1A1	Raltegravir Dolutegravir	No poseen interacciones (excepto el elvitegravir). Pueden utilizarse.
Interacciones farmacodinámicas			
ITRN	No son sustratos, inductores ni inhibidores del CYP450	Zidovudina	No debe utilizarse por mielotoxicidad.
		Tenofovir	Toxicidad renal, no administrar con drogas nefrotóxicas (cisplatino, metotrexato, ifosfamida).

- Pacientes con anticuerpos anti-core positivos que reciban tratamiento quimioterápico para linfoma/leucemia deben recibir terapia antiviral 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 anticuerpos anti-core positivos tratados 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 terapia antiviral.

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)

Rituximab y recuento de CD4

Diferentes estudios han demostrado que la adición de rituximab (R) al tratamiento estándar quimioterápico es beneficiosa y no aumenta la muerte por complicaciones infecciosas, incluso en pacientes con inmunosupresión severa (CD menor a 100/uL).

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 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

Se dividen en 3 grupos

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 plasmablastico
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.

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

PARA DOSIS VER CAPÍTULO DE LINFOMA DE BURKITT Y ANEXO DE PROTOCOLOS

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. Si bien los estudios por imágenes no pueden proporcionar un diagnóstico definitivo y es necesaria la biopsia, la combinación de hallazgos sugestivos 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 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 aquéllos con carga viral baja y buen estado funcional. 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

Enfermedad marcador de SIDA.

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 rituximab al esquema de quimioterapia (58% vs. 47%)
- Ausencia de diferencias en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)
- Beneficio en el control de la enfermedad: reducido por complicaciones infecciosas sobre todo en pacientes con recuentos de CD4 <50 /uL o quienes recibieron por algún motivo rituximab 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 tasa alta 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 68% y 84% respectivamente a los 5 años de seguimiento medio. Este esquema mostró ser altamente efectivo y menos inmunosupresor (condensado).

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

Los datos sobre la profilaxis en SNC son inconclusos. El CNSIPI identifica a aquellos pacientes con riesgo alto 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 linfoma (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.

El pronóstico es desfavorable con una supervivencia media de 6-10 meses. 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> - 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
--	---

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

- Día 1 rituximab (si CD20-positivo) 375 mg/m² ev
- Día 1-4 etopósido 50 mg/m²/d en infusión continua (96 horas)
- Día 1-4 doxorubicina 10 mg/m²/d en infusión continua (96 horas)
- Día 1-4 vincristina 0.4 mg/m²/d en infusión continua (96 horas)
- 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 inicio del TARV
- Día 1-5 prednisona 60 mg/m²/d

Modificaciones de las dosis del EPOCH en los ciclos subsiguientes es en función de las citopenias (Excepto en linfoma de 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	Reducir ciclofosfamida en 187 mg/m ² En el ciclo siguiente
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	Reducir dosis de doxorubicina y etopósido en un 25% en el ciclo siguiente
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 cada ciclo hasta una dosis máxima de 750 mg/m ²

La indicación de profilaxis sobre SNC es igual que en pacientes inmunocompetentes (ver capítulo de linfoma difuso células grandes B).

Linfoma plasmablastico

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 CHOP o símil-CHOP infrecuentemente ofrecen sobrevidas prolongadas. Ensayos con protocolos más agresivos como B-ALL/NHL, CODOX-M/IVAC, o altas dosis y consolidación con autotrasplante de médula ósea no han demostrado beneficios en la sobrevida. 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) - CODOX-M/IVAC (modificado) - Hyper-CVAD • Considerar altas dosis y autotrasplante en primera RC en pacientes seleccionados • Tratamiento intratecal
--	--

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 rituximab 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)

No es una enfermedad marcador de SIDA. 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 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

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 leucemia mieloide aguda asociada a tratamiento (AMLt) en una paciente HIV+ 48 meses luego de tratamiento con R-EPOCH por un LNH DCGB.
- 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

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 CANCEVH 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 WiskottAldrich. 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 VEB 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 que explican la diversidad de 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, etc.) y progresan rápidamente si no se tratan. Usualmente son de origen B y están asociados a VEB. El linfoma más frecuente es el difuso de células grandes B. Se sugiere la elección terapéutica según el subtipo histológico. Se debe considerar reposición de gammaglobulina en casos de hipogammaglobulinemia como así también una adecuada profilaxis antibiótica (especialmente *Pneumocytis Jirovecii*).

Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias (IDS)

- *SLP asociado a metotrexate (MTX)*. Las dosis bajas de MTX utilizadas para el tratamiento de la AR, psoriasis, dermatomiositis y miastenia, han sido implicadas en el proceso de linfomagénesis. La histología es variable e incluye LDCGB, LH, linfoma folicular, linfoplasmocítico, del manto y un cuadro similar al desorden linfoproliferativo post trasplante polimorfo. Frecuente compromiso extranodal. 50% asociación con VEB. 60% de remisión tras la suspensión del MTX. Caso contrario, se recomienda la quimioterapia.
- *Antagonistas de TNF*. Se usan en pacientes con AR, enfermedad de Crohn, psoriasis, entre otras enfermedades autoinmunes. Algunos estudios reportan incremento del riesgo de linfomas bajo estos tratamientos.
- *Inmunosenescencia*: inhabilidad del sistema inmune añoso de producir una respuesta efectiva frente a desafíos antigénicos. Esta disregulación puede predisponer al desarrollo de linfomas relacionados a infecciones por oncovirus. (Ejemplo: VEB-LDCGB-NOS en la clasificación de la OMS 2016).

Síndromes linfoproliferativos asociados a autoinmunidad (SLPA)

Suelen darse a edades tempranas en pacientes con mutaciones en genes que median la apoptosis (vía de FAS) que conlleva al desarrollo de linfadenopatías crónicas no malignas, hepatoesplenomegalia, supervivencia de linfocitos T doble negativo (inmunofenotipo CD3+, CD4+, CD4-/CD8-, TCRαβ+) y aparición de fenómenos autoinmunes. Poseen riesgo aumentado de cáncer con un riesgo estimado de desarrollar linfoma del 10-20%. El diagnóstico de SLPA se basa en la presencia de 2 criterios requeridos y 6 adicionales:

Requeridos: linfadenopatía crónica y/o esplenomegalia y el aumento de LT doble negativos circulantes.

Adicionales: prueba de apoptosis linfocitaria anormal, mutaciones en genes de la vía del FAS, elevación de biomarcadores (niveles plasmáticos de sFASL, IL-10, IL-18 y vitamina B12), histología compatible e historia familiar de SLPA.

No todos los pacientes requieren tratamiento, pero es frecuente el uso de inmunosupresión (corticoides, rituximab, micofenolato mofetil, sirolimus, etc.).

Desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (DLPT)

- La mayoría de ellos se asocia a infección de los linfocitos B por VEB (reactivación o primoinfección)

y se dan en el contexto de inmunosupresión post trasplante y una respuesta celular T inadecuada.

- El DLPT post-trasplante alogénico de médula ósea (TALO) tiene una incidencia del 1% a 10 años, pero la mayoría ocurre en linfocitos del donante durante los primeros 2 a 6 meses post trasplante. Curso clínico agresivo con respuestas pobres al tratamiento (supervivencia a 3 años del 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. El pronóstico es bueno, sobre todo en el primer año post trasplante.
- Un tercio de los casos de DLPT no tiene asociación a VEB y se caracteriza por un inicio más tardío y en pacientes de mayor edad; se asemeja al linfoma de pacientes inmunocompetentes.
- El principal factor de riesgo para 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 la discordancia serológica para VEB entre receptor y donante. Otros: donante no relacionado, discordancia HLA, trasplante de cordón y la EICH crónica.
- Presentación clínica variable. Más del 50% compromiso extranodal.
- Etapas diagnósticas como en cualquier proceso linfoproliferativo.

Subtipos histológicos

- Lesiones tempranas: hiperplasia plasmocítica, DLPT tipo mononucleosis infecciosa e hiperplasia folicular florida. Compromiso de ganglios, amígdalas y adenoides, con histoarquitectura preservada. Suelen retrogradar espontáneamente o con reducción de la inmunosupresión.
- DLPT polimórfico: forma más frecuente en niños. Histología con infiltrado linfocitario polimorfo con destrucción de la histoarquitectura normal del tejido adyacente.
- DLPT monomórfico B o T: la mayoría cumple criterios de LDCGB, con menos frecuencia linfoma de Burkitt o neoplasia de células plasmáticas.
- DLPT tipo linfoma de Hodgkin (LH) clásico: poco frecuente. VEB+. Más común en trasplantados renales.

Profilaxis primaria

En la mayoría de los pacientes el desarrollo de DLPT es precedido por una marcada elevación en la carga viral de VEB. La profilaxis primaria consiste en prevenir este aumento de la carga viral en pacientes con serología positiva. La depleción celular B con rituximab ha demostrado evitar el incremento en la carga viral, pero no hay evidencia suficiente que avale su uso profiláctico, como así tampoco el de agentes antivirales ni inmunoglobulinas.

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 VEB, puede iniciarse tratamiento preventivo. 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 (+/día 100) y luego mensualmente durante al menos un año.

Tratamiento preventivo: rituximab 375 mg/m²/semana (1-4 dosis) hasta negativización de la carga viral. Evaluar reducir inmunosupresión.

Tratamiento

Las recomendaciones surgen en su mayoría de opinión de expertos, análisis retrospectivos o ensayos prospectivos no randomizados.

Tratamiento

DLPT post-TOS:

- Lesiones tempranas: reducción de inmunosupresión (RIS) +/-rituximab
- Lesiones polimórficas: RIS +/-rituximab y quimioterapia para refractarios (CHOP-EPOCH)
- Lesiones monomórficas: RIS + inmuoquimioterapia (R-CHOP/R-EPOCH)

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.
- TranH, NourseJ, HallSetal. Immunodeficiency-associated lymphomas. *BloodReviews.*2008;22:261281.
- Mancuso S, Carlisi M, Santoro M et al. Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immunity&Ageing.* 2018 15:22.
- TeacheyD. 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. *TheEBMTHandbook.* 2019, cap 45.
- Nagle SJ, ReshefR, Tsai DE. Post transplant lymphoproliferative disorder in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med.* 38 (2017) 771-783.

Linfomas no Hodgkin T periféricos



Introducción

Representan aproximadamente el 15% de los LNH en occidente. Su frecuencia es mayor en Asia. Globalmente suelen presentarse en estadios avanzados (78% de los casos), con síntomas B (60%) y compromiso extranodal (médula ósea 30% y piel 20%, entre otros órganos). Pueden asociarse a síndrome hemofagocítico, caracterizado por fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.

Clasificación

Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia de linfocitos T grandes granulares
Desórdenes linfoproliferativos crónicos NK
Leucemia agresiva de células NK
Linfoma de células T sistémico de la infancia VEB+
Desórdenes linfoproliferativos Hydroa vacciniiformesímil
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 linfomatoide
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 periférico, NOS

Se trata de un grupo heterogéneo de linfomas T que no se corresponden con otras entidades específicas de la OMS y, por lo tanto, el diagnóstico es de exclusión. Es el subtipo más frecuente (30%) de linfoma T periférico. Suelen ser nodales. La piel y el tracto gastrointestinal son los sitios extranodales más afectados. Al momento del diagnóstico a menudo es una enfermedad diseminada y puede cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico. Se comportan como linfomas agresivos, con mala respuesta a la quimioterapia (sobrevivida a 5 años del 32%).

Histopatología

Morfología variable. Patrón de infiltración difuso es el más frecuente. Células neoplásicas pueden ser pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente con citoplasma claro, núcleos irregulares con nucléolo y en ocasiones atipia sutil. Hiperplasia de vénulas post capilares y fondo inflamatorio. La variante linfoepitelial (linfoma de Lennert) 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

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). Ki67 elevado.

Se describen dos subtipos moleculares: GATA3 y TBX21 (mejor pronóstico).

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

Dentro de esta categoría existen diferentes entidades clínico-patológicas, como el linfoma T angioinmuno-blástico, el linfoma de células T folicular y el linfoma nodal de células T con fenotipo folicular *helper* no específico (NOS). Estas dos últimas son provisionales en la clasificación de la OMS 2016. Célula de origen LTH CD4+. Expresan CXCL13, PD1 (*programmed death 1 receptor*), CD10, ICOS (*inducible coestimula-tor T*), CXCR5 y BCL6, y en la mayoría de los casos son CD200+.

A. Linfoma T angioinmunoablástico (LTAI): segundo en frecuencia de los linfomas T. Predomina en adultos mayores. Heterogeneidad histopatológica (errores diagnósticos). Adenopatías generalizadas, hepa-toesplenomegalia y compromiso frecuente de piel y médula ósea. Suele observarse fiebre, pérdida de peso, eritema cutáneo y artralgias. Puede presentar manifestaciones secundarias a disregulación inmunológica (hipergammaglobulinemia policlonal, vasculitis, poliartritis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitope-nia inmune, enfermedad tiroidea, neuropatía, etc.). 75% asociación con VEB. Sobrevida libre de eventos y sobrevida global a 5 años del 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 VEB+, los que pueden aparentar células de Reed Sternberg y simular un linfoma de Hodgkin. Pueden progresar a un linfoma compuesto o recaer como un LNHB difuso de células grandes.

Características inmunofenotípicas:

CD2+, CD3+, CD5+ y CD4+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos TCD8+. Las células tumorales expresan en cantidad e intensidad variables CD10, Bcl6, CXCL-13, ICOS y PD-1. Rodeando las vénulas post-capilares se observa una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+, y 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)

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

2. Linfoma de células grandes anaplásico (LCGA)

Existen formas cutáneas (ALK neg) y sistémicas (ALK positivo o negativo). Representan el 12% de los linfomas T.

Formas cutáneas típicamente son localizadas, afectando más frecuentemente a hombres de edad avanzada, como una localización única y solitaria en piel o tejido celular subcutáneo en forma de nódulo rojizo. Puede afectar ganglios locorreionales. Compromiso nodal distal en el 10% de los casos. Es de curso indolente y puede tener remisiones espontáneas.

Formas sistémicas pueden observarse a cualquier edad.

1. Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo

Ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Más frecuente en varones. 75% síntomas B y estadios avanzados. Compromete ganglios y en un 50 a 80% compromiso extranodal (piel, hueso, partes blandas, pulmón, médula ósea e hígado). Mejor pronóstico que ALK negativos. Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, CD56+, compromiso mediastinal, cutáneo y visceral confieren peor pronóstico, independientemente del ALK.

Histopatología

Características morfológicas

Células usualmente grandes, con citoplasma abundante, núcleos pleomórficos típicamente en herradura.

Características inmunofenotípicas

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

Son por definición ALK+ debido a la translocación (2;5) que conduce a la proliferación celular y efecto antiapoptótico. Son EMA+ (antígenos epiteliales de membrana) y la mayoría expresa uno o más antígenos asociados a células T. CD3 ausente en el 75% de los casos. Suelen ser CD2+, CD4+ y CD5+. La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos

(TIA-1, granzima B y perforina). CD43+/-, CD45 y CD45RO variables. Son negativos para VEB.

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.

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 supervivencia 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-. 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 LNHT 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.

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

Muy poco frecuente que se origina alrededor del implante. Mayor riesgo con implantes texturados. La edad media del paciente al diagnóstico es de 50 años y el tiempo medio transcurrido entre la colocación y el desarrollo del linfoma es de 10 años aproximadamente.

60-90% colección líquida periprotésica (seroma) de formación rápida, espontánea y de inicio tardío. 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. 10-35% masa tumoral palpable. Otras presentaciones menos frecuentes: agrandamiento mamario, eritema cutáneo, linfadenopatía regional.

i-LCGA in situ o seroma (forma más frecuente) 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%.

Tratamiento:

*Resección quirúrgica completa del implante, la cápsula fibrosa que lo rodea, cualquier masa capsular asociada y biopsia escisional en caso de adenomegalia sospechosa.

*En estadios II-IV además requiere quimioterapia sistémica.

*Considerar remoción de implante contralateral (4.8% bilateral).

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 linfomas.

Factores pronósticos

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%

Comparación de sistemas pronósticos

Índice	Parámetros	Subtipo AP aplicable	Resultado	Referencia
IPI	Estadio EN EdadLDH PS	Todos los linfomas T IPI >3 en ALCL es de mal pronóstico (independiente del ALK+ o -)	Diferente SG entre 0/1 vs 4/5	NEJM, 1993
PIT	MO PS EdadLDH	T Nos (ALCL suele no afectar MO) Si se usa en ALCL, da resultados similares en formas ALK+ y -	Superior al IPI en T NOS PIT simplificado (2 grupos) es superior al IPI simplificado	Gallamini, Blood 2004
Índice de Bologna	EdadPS LDH Ki67 mayor 80% Status VEB Expresión de CD15	T NOS y AITL	Distingue tres grupos. SG de 37 vs 23 vs 6 meses	Went, JCO 2006
GEP	Activación de NFκb	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: CHOP21, CHOP14, CHOEP, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOCH y DA-EPOCH, SMILE (con L-asparaginasa propuesta 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 al 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).

AITL podría ser tratado solamente con corticoides o inmunosupresores como la ciclosporina en casos seleccionados.

Tabla 4. Esquema CHOEP. Respuestas según subtipos

CHOEP	SLE 3 años	SG 3 años
Anaplásico ALK+	76%	90%
Anaplásico ALK-	46%	62%
Angioinmunoblástico	50%	67.5%
T NOS	41%	54%

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio randomizado de fase 3 ECHELON2, que comparó CHOP vs brentuximab vedotin (anti CD30 conjugado monometilauristatina E) + CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y corticoides en las mismas dosis del CHOP), en la primera línea de tratamiento de linfomas T periféricos CD30+.

Diferencias significativas en las tasas de RC (68% para la rama en estudio vs 56% para la rama de CHOP) y respuestas globales (83% vs 72%). Con un seguimiento de 36 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48 meses para la rama de BV+CHP vs 20.8 meses para CHOP (p 0.011) representando una reducción del riesgo de progresión del 29% y de muerte del 34%. El perfil de seguridad fue similar al CHOP, tanto en término de neuropatía periférica como toxicidad hematológica, no obstante se recomienda profilaxis con factores estimulantes de colonias granulocíticas. Estos resultados determinaron que fuera aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea del linfoma a grandes células anaplásico y otros linfomas TCD30+ como la linfadenopatía angioinmunoblástica y el linfoma T periférico. La indicación fue aprobada en Argentina en junio de 2020

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 angioinmunoblásticos y los linfomas a grandes células anaplásicos ALK-. En ALK+ quedaría reservado como consolidación en recaídas quimiosensibles.

En un trabajo que analiza 62 publicaciones, publicado en 2020, centrado en seis estudios prospectivos fase 2 y el registro COMPLETE, recomiendan considerar TAMO en RC1 en AITL y PTCL-NOS, así como se considera “razonable” en ALCL ALK- con rearreglo DUSP 22 negativo y ALK positivo de alto riesgo (recomendación nivel II grado C). El trasplante alogénico podría ser una opción para pacientes jóvenes recaídos con donante histoiéntico y en primera línea en LT hepatoesplénico.

Profilaxis del SNC

Los factores de riesgo no están bien definidos. Se recomienda utilizar los mismos parámetros utilizados en LDCGB.

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%. Considerar utilizar gemcitabine si no fue utilizada en primera línea. La bendamustina también ha sido propuesta en estos casos.

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

Anticuerpo monoclonal anti CD30 conjugado a MMAE (monometilauristatina E) con actividad antitubulina.

Aprobado por la FDA para linfomas a grandes células anaplásicos CD30+ 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 supervivencia libre de progresión media de 14.6 meses, independiente del status ALK. Podría tener un rol en otros LT NOS que expresan CD30. (Ver comentarios sobre estudio ECHELON 2).

Pralatrexate

Antifolato inhibidor competitivo de la DHFR (dihidrofolato reductasa) con mayor potencia citotóxica que el metotrexate.

Aprobado por la FDA siendo utilizado en linfomas T periféricos en el estudio PROPEL (pacientes refractarios a varias líneas e incluso recaídos post trasplante); en dosis de 30 mg/m²/semanal x 6 dosis mostró 29% de respuestas globales luego del primer ciclo, permitiendo en varios casos que los pacientes pudieran ser llevados a trasplante.

Inhibidores de histona deacetilasa

Por su efecto inhibitorio inducen 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. Belinostat fue aprobado en nuestro país este año. El estudio BELIEF reporta los resultados de 120 pacientes en progresión luego de 1 o más líneas de terapia. La dosis es de 1000 mg/m² día 1 al 5 de cada ciclo. La tasa de respuestas globales fue de 25.8%, incluyendo 10.8% de remisiones completas (por subtipos, mayores respuestas en angioinmunoblástico). Son promisorios los resultados de asociación a CHOP en primera línea con respuestas de 89%, aunque se basan en un escaso número de pacientes.

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 BELIEF	Linfomas T cutáneos

Lenalidomida

Utilizada en casos aislados de linfomas angioinmunoblásticos.

Ciclosporina

Reportes de usos en linfoma angioinmunoblástico fundamentado por la disregulación inmune asociada.

Dosis de 3 a 5 mg/kg vía oral por 6 a 8 semanas, luego 50 mg cada 1 a 3 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento.

Esquemas combinados

Tabla 7. Esquemas de combinación de nuevos agentes y poliquimioterapia

Régimen	Fase	Pacientes	Puntos finales	Eventos adversos	Referencia
Lenalidomida + CHOEP	I	12 ptes LNHT. 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, trombosis. No segundas neoplasias	Safar et al. 2015.
COEP alternando con pralatrexate	II	33 LNHT 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 LNHT. 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 LNHT. 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. LNHT/R	ORR 71% SLP 4.4 meses. SG 12.4 meses	Mucositis, trombocitopenia	Amengual et al. 2017
Romidepsin y azacitidina	I/IIa	5 ptes. LNHT/R	ORR 80% RC 40%	Neutropenia, trombocitopenia	O'Connor et al 2017.
Lenalidomida y vorinostat	I/II	8 ptes LNHT/R	ORR 25%. Mediana de SLP 2.2 meses. SG 6.7 meses.	Trombocitopenia, leucopenia, anemia y neutropenia	Hopfinger et al. 2014
Romidepsina y lenalidomida	I/II	11 ptes. LNHT/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. LNHT/R	ORR 45.5%. RC 35.4%. RP9%. Mediana de SLE 13.6 semanas	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, diarrea, disnea, edemas, neutropenia febril, fiebre, debilidad, infección, TVP.	Mehta-Shah et al. 2017.

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, deLeval 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 EBV positive 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 T cell and natural killer/Tcell 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 retrospective 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 nonHodgkin'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, Bociąg 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, Davarifar A, Amengual JE et al. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Feb;13(1):13-24.
- Abeyakoon C, Van der Weiden C et al. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in peripheral T Cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov;12(11) :3125.

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 primario cutáneo de células T gamma/delta.
- h. Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo T CD 8 positivo (provisional)
- i. Linfoma primario cutáneo de células de pequeño y mediano tamaño CD 4 positivo (provisional)
- j. Linfoma primario cutáneo T CD8 positivo acral. (provisional)
- k. Linfoma T periférico primario cutáneo no especificado (NOS)
 - l. Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal
 - m. Linfoma de células T “símil Hydroa Vacciniforme”

Linfomas cutáneos de células B

Linfoma B primario cutáneo de la zona marginal

Linfoma primario cutáneo centrofolicular

Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo de la pierna

Otros linfomas primarios cutáneos difusos de células grandes B: linfomas plasmoblástico, linfoma de células B grandes rico en células T, linfoma primario cutáneo de células grandes B intravascular

Neoplasias de precursores hematológicos

Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides (neoplasia hematodérmica CD 4+/CD 56 + o linfoma de células NK blástico)

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 o 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 vacciniiforme

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 foto expuestas. Mal pronóstico.

Linfoma T/ NK extranodal, tipo nasal.

Compuesto por células NK CD56+. Placas o tumores en tronco y extremidades con tendencia a la ulceración. Puede ser destructivo en la zona centofacial. Curso agresivo, con supervivencia de 12 a 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

Linfomas cutáneo T periféricos no especificados (NOS)

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

Linfoma de células T epidermotropo 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 2b: 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), o 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. Estadíos clínicos de la MF y SS

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Los pacientes con estadíos iniciales (65 a 85% de los pacientes de diagnóstico reciente), 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 reservado racionalmente para pacientes con estadíos avanzados (II B a IV B) o pacientes con estadíos precoces (I A y II A) pero con enfermedad recaída o refractaria luego de terapias cutáneas múltiples.

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 estadíos 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%, o 20 a 40% en base oleosa. Útil en lesiones limitadas.

3. Gel de clorhidrato de clormetina. Se aplica una vez al día. Concentración de 160 microgramos/gr. Es un agente alquilante bifuncional que inhibe rápidamente la proliferación celular. Útil en lesiones limitadas. Los eventos adversos más frecuentes son locales y comprenden dermatitis (55%), prurito e infecciones de piel. Menos frecuentemente, ulceraciones de piel o hiperpigmentación.

4. 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 respuesta 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), erupción 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 respuesta 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 remisiones largas

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 ptes mejoran hasta el 50% de las lesiones.

Menor beneficio en ptes 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 ptes y mejoría objetiva en el 33% de los SS. Tiempo medio para la respuesta es menor de 2 meses. Duración de respuesta 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 respuesta 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 ptes 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 CD 30+ 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 sobrevida 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. Actualmente aprobado por la ANMAT.

7. Mogamulizumab (anti CCR4).

Anticuerpo humanizado dirigido contra el receptor de quemoquinas CC4. Terapia diana con SLE prolongada. No disponible en nuestro medio.

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 tolerado 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 poli quimioterapia (CHOP, EPOCH)

El tratamiento con QT permite obtener tasa de respuesta alta pero de corta duración. Dichos tratamientos suelen asociarse a tasa alta 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.

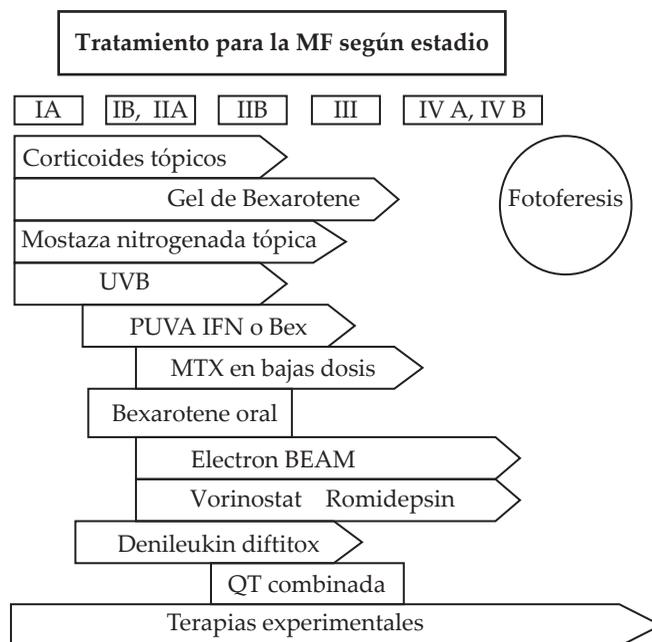
Terapias combinadas: sistémicas + sistémicas

- Interferón 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**



Tranformación 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, Cerroni L, Kempf W et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017.
- 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. *J Clin Oncol*. 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 cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 597-604.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 57-74.
- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL et al. Committee EG. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 4); iv 30-iv 40.
- 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 HM 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.
- Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T cell lymphomas. An update 2021. *Hematological Oncology*. 2021; 39:46-51.

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.

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
Inmunofenotipo	CD20, CD79a y Bcl2+, CD5, CD10, CD23 y BCL6 negativo. CD43+/-	CD20 y BCL6+, BCL-2 y CD10-/+ , MuM-1 negativo	CD20, MuM-1 y BCL2+, BCL6+/-, 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. Traslaciones MYC, BCL6 30-50% Variación en número de copias: del6q (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 una 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%
Multifocalidad	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. Aunque algunas series refieren asociación del LBZMCP con infección por B. Burgdorferi, no hay recomendación para el uso de antibióticos (solo en zonas endémicas)

Estadificación

Siempre 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.

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 <15 cm de diámetro T2b: toda la lesión está en un área circular entre 15-30 cm de diámetro T2c: toda la lesión está en un área circular >30 cm de diámetro
	T3	Compromiso cutáneo generalizado T3a: lesiones múltiples que comprometen 2 regiones no contiguas
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 presente (no ganglionar)

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 ≥ 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, interferón alfa o corticoides tópicos
LCFCP	Localizado	Radioterapia local Cirugía	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferón alfa o corticoides tópicos
	Multifocal	Observación Radioterapia local Rituximab IV	R-CVP R-CHOP
LBDCG,TP	Solitario/ Localizado	R-CHOP± 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 locoregional.

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, Le Blanc RE, 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		9-5
Variantes	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+, CD1 +, CD45+, 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, VDRL, Chagas (Evaluar panel según el contexto)..
- 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 médula.
- 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: 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 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 interpretación correcta 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:

- Estadio I-II A, no voluminoso sin factores de riesgo desfavorables (< 2 sitios comprometidos, eritrosedimentación < 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 pronóstico excelente.

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.

Estadios 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 años)
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy (SLP 57% a 3 años)

2. Iniciando tratamiento de BEACOPP.

2 ciclos de BEACOPP:

Si PETi negativo (índice de Deauville 1 y 2):

OPCIÓN 1. Protocolo GHSG HD18: BEACOPP x 2 (SLP 3 a: 95%)

OPCIÓN 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)

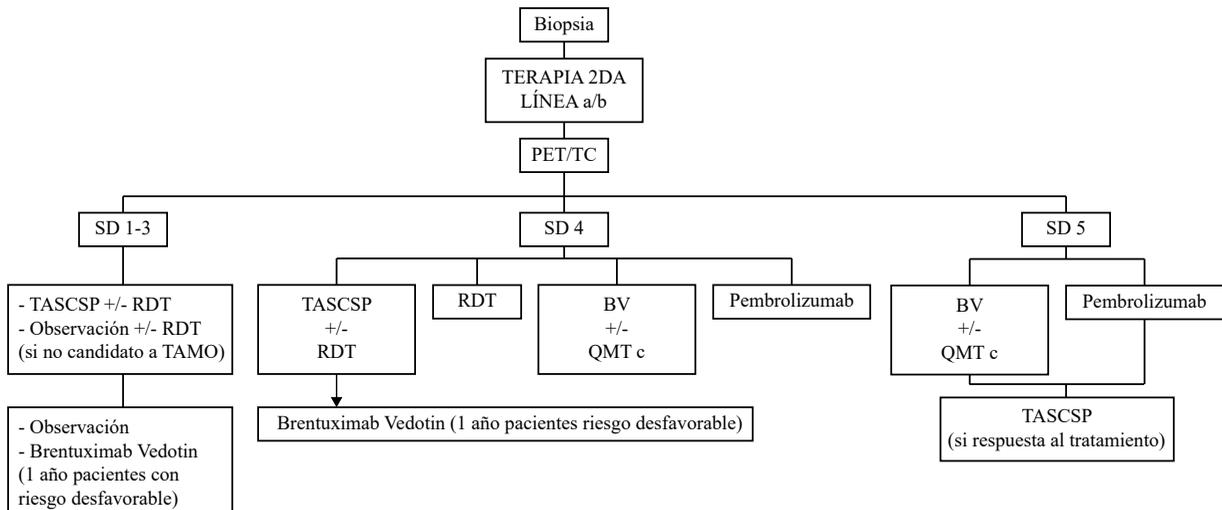
A pesar que el LH es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30% recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC).

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% ($P < .001$).

Algoritmo de tratamiento en LH r/r



* Riesgo desfavorable

- Enfermedad refractaria primaria
- Enfermedad extranodal en la recaída
- Recaída <12 meses

* Riesgo desfavorable

- Recaída <12 meses
- Enfermedad extranodal
- PET positivo pre TACPS
- Síntomas B
- > a 1 régimen de salvataje

Las guías NCCN 2018 proponen consolidación sólo en los pacientes con 2 o >FR.

a. Ver cuadro terapia de 2da. línea

b. RDT en casos seleccionados

c. Ver cuadro esquemas quimioterápicos subsecuentes, pueden ser utilizados los esquemas de terapia de 2da. línea que no han sido utilizados.

a. 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)

c. Terapias subsecuentes (en orden alfabético)

- Bendamustina
- Brentuximab vedotin (luego de TASCSP o 2 líneas en pacientes no elegibles a trasplante)
- C MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)
- Everolimus
- GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona)
- Lenalidomida
- MINE (etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, mesna)
- Mini BEAM (carmustina, citarabina, etopósido, melfalán)
- Nivolumab (recaída luego de TASCSP)
- Pembrolizumab: RR a TACPS o no candidatos a trasplante, con o sin BV previo.

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.

Evaluado en el trabajo AETHERA en pacientes de alto riesgo de progresión luego de TASCSP. Randomización: consolidación post trasplante con la droga vs 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). Actualización del 2018: subgrupo que lograría el mayor beneficio en la consolidación post trasplante: pacientes con 2 o más factores de riesgo: remisión < 12 meses, compromiso extranodal, PET positivo pre trasplante, síntomas B o la utilización de más de una línea de quimioterapia de rescate.

En el trabajo pivotal fase II: 75% de respuestas globales y remisiones completas de 34%. La sobrevida global a 5 años del 41%, sólo un 9% de los pacientes no recibió tratamientos posteriores.

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 sólo 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 post-trasplante y tratados con brentuximab vedotin recibieron nivolumab: 87% de respuestas globales y SLP del 86% a las 24 semanas. En el estudio fase I de pembrolizumab (pacientes tratados previamente con brentuximab): 65% de respuestas globales (16% remisión completa). Fue también utilizado en otro estudio fase I en el que 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.

Recientemente ha recibido aprobación por parte de FDA, EMEA y ANMAT el pembrolizumab a partir del estudio randomizado fase III PEMBRO vs BV (KEYNOTE 204) en pacientes RR no candidatos a trasplante o recaídos a trasplante hayan o no hayan recibido BV, mostrando en todos los grupos beneficios en el tratamiento con pembrolizumab, con SLP a favor de pembrolizumab vs BV mostrando a 12 meses 53,9% vs 35,6, respuestas globales 65, 6% vs 54, 2%, respuestas completas 24,5% vs 24,2%, duración de las respuestas 20,7 meses vs 13,8. (Kuruville J et al. JCO, 2020).

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 (GHSG):

- 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 linfodiales comprometidas.

Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular estadios IA favorables: (No voluminoso, grupo de bajo riesgo)

- RDT campo comprometido 30-36 Gy
- Estadio "0" (por biopsia escisional total de la lesión única) observación si contraindicada radioterapia a zona comprometida.
- 2 ciclos de (rituximab) ABVD +/-RDT 20 Gy

Estadios 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%)

Estadios 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

Estadios 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 estadios 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 estadios 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.

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.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- 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 noninferiority 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.
- 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.
- Montanari F, Diefenbach C et al. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2014, vol. 9, no 3, p. 284-293.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Fernández 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.
 - 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.
 - Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2017. 130:472-477.

Linfoma de Hodgkin en pediatría

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin (LH) en pediatría ha evolucionado enormemente durante el último par de décadas, elevando las tasas de supervivencia a 5 años a casi el 100%. A fin de reducir los efectos secundarios a largo plazo, como segundos tumores malignos principalmente, la mayoría de los consorcios pediátricos más importantes de LH han estudiado la respuesta al tratamiento con el fin de adaptar la terapia a ella y así se desarrollaron diversas estrategias de reducción de radioterapia que pudieron llevarse a cabo sin afectar la expectativa de curación.

En el caso del LH donde esperamos que la mayoría de nuestros pacientes se cure, el desafío continúa siendo disminuir el costo de curación. Para ello es necesario el abordaje de los pacientes en unidades pediátricas multidisciplinarias, incorporándolos en protocolos cooperativos nacionales o internacionales con un seguimiento a muy largo plazo.

Epidemiología:

Los linfomas constituyen el 12,7% de la totalidad de las neoplasias infantiles en la Argentina. El LH representa el 48% de todos los linfomas con una incidencia de 7,6 casos anuales por millón de niños menores 15 años en el período comprendido entre 2000 y 2009 según datos del ROHA. Se esperan así alrededor de 70 casos nuevos por año entre los menores de 15 años. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones con una relación 2:1 respecto a las niñas. En nuestro país la probabilidad de sobrevivir a 36 meses del diagnóstico es del 90,7%.

El estudio de casos familiares sugiere una susceptibilidad genética hereditaria, con un riesgo elevado entre padre e hijo y entre hermanos gemelos monocigóticos. La asociación con el virus de Epstein Barr (VEB) puede encontrarse en hasta el 50% de los casos siendo más frecuente en el LH clásico (LHc) subtipos celularidad mixta (CM) (60-70%) y esclerosis nodular (EN) (40%), y en el LH asociado a VIH. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas tienen un riesgo mayor de desarrollar LH respecto a la población general. En estos casos la enfermedad tiene peor pronóstico que en los pacientes inmunocompetentes debido a una mayor frecuencia de histología desfavorable, estadio avanzado con afectación extranodal y mala respuesta al tratamiento.

El diagnóstico de LH requiere del estudio anatómico-patológico de una muestra obtenida por biopsia quirúrgica de un ganglio u órgano extranodal comprometido complementado con inmunohistoquímica. Según la

clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el LH se distinguen dos entidades: Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) y LHc. En este último a su vez se reconocen los subtipos EN, rico en linfocitos, CM y depleción linfocitaria. El LHc constituye la entidad más frecuente en el 95% de los casos. Según el reporte del ROHA, el 52,2% se corresponde con el subtipo EN que es el subtipo más frecuente en todas las series, 41,1% a la variedad CM, 4,9% a LHPLN y 1,7% a otros.

Estadificación:

La modificación de Costwold en 1989 sobre los criterios de estadificación de Ann Arbor abandonó el uso rutinario de procedimientos invasivos como la laparotomía en el LH gracias al acceso a nuevos y mejores estudios de diagnóstico por imágenes.

Conceptualmente se debe biopsiar un tejido sospechoso en el proceso de estadificación siempre después de realizar los estudios por imágenes y cuando su positividad modifique el tratamiento.

La biopsia de médula ósea (BMO) quedaba confinada hasta hace poco, a aquellos pacientes con estadio III y IV o estadio II con factores de riesgo desfavorable, y solamente si un hallazgo positivo modificaría el tratamiento. La razón principal de realizar una biopsia de médula es el posible impacto que puede tener sobre la estrategia terapéutica.

Las razones para no realizarla son: (1) el discomfort para el paciente, (2) para muchos pacientes implica una pérdida de tiempo y recursos y (3) puede diferir el inicio del tratamiento.

Actualmente la biopsia de médula ósea no debería realizarse de manera rutinaria en los pacientes con LH a quienes se les puede realizar una PET/ TC para estadificarlos. Quedaría así confinada a los casos en donde no se puede realizar PET/TC, los laboratorios u otras imágenes sugieren su compromiso y cuando su realización cambiará la decisión terapéutica.

Factores pronósticos:

Transversalmente todos los grupos cooperativos pediátricos coinciden en la enfermedad “bulky”, la presencia de síntomas B y el estadio avanzado como marcadores de pronóstico adverso. El estudio por imágenes que se recomienda en la actualidad para la estadificación inicial y la evaluación precoz intratamiento es el PET/ TC. En los últimos años, desde su advenimiento, investigadores de distintos grupos han demostrado que la respuesta precoz al tratamiento definida por PET/TC se impone como un factor pronóstico por sobre el resto de los factores ya conocidos.

Tratamiento en primera línea:

El paradigma actual en radioterapia (RT) incluye los siguientes conceptos:

- 1) Las inquietudes por la simetría del crecimiento en los niños pequeños con enfermedad unilateral impulsaron a menudo el tratamiento de los tejidos contralaterales. Con utilización de los tratamientos actuales con 15 a 21 Gy, el tratamiento de los sitios contralaterales no comprometidos no es necesario, excepto para los niños muy pequeños.
- 2) La terapia dirigida tiende hoy a incluir la RT restringida a la enfermedad residual posterior a la quimioterapia. Hay grupos cooperativos que han demostrado que es posible omitir la RT incluso sobre las áreas de enfermedad “bulky” inicial si se logra una rápida remisión completa en la valoración interina.

En el marco protocolos de investigación, los regímenes de quimioterapia intensiva han permitido la omisión de RT basada en la repuesta precoz al tratamiento en un grupo bien seleccionado de pacientes de la misma forma que han permitido mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo respecto a los resultados logrados con ABVD.

En el tratamiento actual del linfoma de Hodgkin infantil se usa entonces, un paradigma adaptado al riesgo y basado en la respuesta que asigna la extensión e intensidad del tratamiento.

El grupo integrado por Stanford, Dana Farber y St Jude definió tres grupos de riesgo, estableciendo así la terapia adaptada al riesgo del paciente, fundamental a la hora de analizar resultados. Para incluir a los pacientes en el grupo de riesgo favorable las condiciones son: estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T <1/3 y <4 regiones nodales involucradas, sin masa “bulky” nodal. El grupo intermedio incluye a estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T \geq 1/3, masa “bulky” nodal y \geq 4 áreas nodales involucradas, estadios IIIA. Alto riesgo es reservado para pacientes con estadio IIB, IIIB, y IV.

Es esta definición de grupos de riesgo la que adoptó el grupo pediátrico argentino GATLA en su actual estrategia.

Resultados de ensayos clínicos seleccionados:

Ensayos norteamericanos: el Pediatric Oncology Group llevó a cabo dos ensayos de terapia adaptada al riesgo y la respuesta, utilizando ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) para pacientes en estadio temprano favorable y ABVE-PC en dosis frecuentes (prednisona y ciclofosfamida) para pacientes en estado avanzado desfavorable combinado con IFRT.

Los hallazgos principales fueron:

- 1) Los pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con IFRT (25,5 Gy) luego de responder de forma completa ante dos cursos de ABVE mostraron resultados comparables con aquellos que recibieron cuatro cursos de ABVE y IFRT (25,5 Gy). Este enfoque permitió reducir la exposición a la QT en 45% de los pacientes.
- 2) La SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC, respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación. Permitiendo reducir la exposición a la QT en 63%. Los pacientes que recibieron dexrazoxane sufrieron más toxicidad hematológica y pulmonar.

El CCG evaluó la respuesta adaptada al tratamiento con cuatro ciclos de BEACOPP, seguidas de una consolidación basada en el sexo para pacientes en estadios IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y IV. Se administró cuatro ciclos adicionales de COPP/ABV (sin RT) a las niñas que respondían temprano. En tanto los varones recibían dos ciclos de ABVD seguidos de RT. Quienes respondían temprano y lentamente recibieron cuatro ciclos adicionales de BEACOPP y RT. Se intentó la eliminación de la RT en las niñas para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Los hallazgos fueron:

- 1) La respuesta rápida temprana se obtuvo en el 74% después de cuatro ciclos de BEACOPP.
- 2) La SLE a 5 años fue de 94% con una mediana de tiempo de seguimiento de 6,3 años.
- 3) Los resultados sustentan el concepto de que la intensificación temprana seguida de tratamiento menos intenso resulta en una SLE alta.

Con la misma intención, se desarrolló el esquema STANFORD V que recientemente se ha publicado que no ha demostrado ser superior al ABVD en pacientes de alto riesgo.

Ensayos multicéntricos alemanes:

Los hallazgos principales de estos ensayos son los siguientes:

- 1) La sustitución de mecloretamina por ciclofosfamida en la combinación MOPP resulta en menor riesgo de mielodisplasia o leucemia.
- 2) La omisión de procarbazona en la combinación OPPA y la sustitución de metotrexato por procarbazona en la combinación COPP (OPA/COMP) resulta en una SLE sustancialmente inferior.
- 3) La sustitución de procarbazona por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) en los varones produce una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA y se relaciona con un riesgo más bajo de toxicidad gonadal (empleando además una dosis de 1250 mg/m² de etopósido, lejos de la dosis leucemogénica de 2000 mg/m²).
- 4) La omisión de la radiación en los pacientes que responden completamente a la quimioterapia OEPA u OPPA/COPP basadas en el riesgo y el sexo resulta en una SLE significativamente más baja en pacientes con riesgo intermedio y alto, en comparación con los pacientes irradiados (79 frente a 91%), pero en ninguna diferencia entre los pacientes asignados al grupo de riesgo favorable.
- 5) La sustitución de procarbazona por dacarbazina (OEPA-COPDAC) en los varones produce resultados comparables a los de las niñas tratadas con OPPA-COPP, cuando se usa en combinación con RT para pacientes de riesgo intermedio y alto.

A pesar de las diferencias entre norteamericanos y alemanes, ambos coinciden en el paradigma de la terapia adaptada al riesgo, quimioterapia intensiva que persigue una respuesta completa y precoz y en los altos niveles de SLE y SG que logran con sus estrategias actuales.

La estrategia de tratamiento actual adoptada por el grupo argentino es:

El tratamiento de la enfermedad va a depender del estadio y de la presencia de síntomas (A o B). Basado

en esto, se establecerán tres grupos principales de tratamiento (I, II y III).

- Grupo I o de Bajo Riesgo: enfermedad en estadios IA , II A supradiaphragmático sin compromiso medias-tínico o con M/T<0.33, sin compromiso de nódulos pulmonares y con < 4 sedes nodales de enfermedad, o los pacientes con estadio IA, IIA infradiaphragmático con < 4 sedes nodales de enfermedad; ninguno debe de tener Bulky nodal (definido como mayor de 6 cm en su diámetro transversal mas largo). Estos pacientes recibirán el esquema TERAPEUTICO 1. LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRA-NODAL DETERMINA EL PASAJE DE RIESGO BAJO A RIESGO INTERMEDIO.
- Grupo II o de Riesgo Intermedio: Los pacientes no incluidos en el grupo I y en el grupo III recibirán el esquema TERAPEUTICO 2
- Grupo III o de Riesgo Alto: enfermedad en estadios II B, III B, IV A y IV B (estadios avanzados) recibirán el esquema TERAPEUTICO 3.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO:

BAJO RIESGO (esquema terapéutico 1)

ABVD X 4 si RC: FIN

ABVD X 4 si RP: IFRT 20 Gy (áreas nodales residuales)

RIESGO INTERMEDIO: (esquema terapéutico 2)

ABVD X 2 si RC: ABVD X 4 (6 CICLOD TOTALES) FIN

ABVD X 2 si RP: ABVD X 4 (6 CICLOS TOTALES) + IFRT 20Gy (áreas nodales residuales y bulky al diagnóstico)

RIESGO ALTO: (esquema terapéutico 3)

OEPA X 2 si RC: COPDAC X 4 + IFRT 20 Gy OEPA X 2 si RP: COPDAC X 4 + IFRT 25 Gy

Esquema de tratamiento AVBD:

- Adriamicina (ADRIA) 25 mg/m² IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG5%, días 1 y 15. (si el paciente pesa <10kg la dosis es 0,67 mg/kg/dosis)
- Bleomicina (BLEO) 10 U/m² IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG 5%, días 1 y 15. (si el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis)
- Vinblastina (VINBLA) 6 mg/m² IV en bolo, días 1 y 15. (si el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis)
- Dacarbazina (DTIC) 375 mg/m² IV en infusión de 30 minutos en 50 a 100 cc de SG5%, días 1 y 15.

Esquema de tratamiento para el alto riesgo:

OE*PA esquema

Prednisona/prednisolona 60 mg/m ² /día p.o. dividido en 3 dosis día 1 – 15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristina 1.5 mg/m ² /día i.v.,dosis máxima: 2 mg día 1 + 8 + 15	■							■								■
Doxorubicina 40 mg/m ² /día i.v. en 1-6 horas infusión día 1 + 15	■															■
Etópósido 125 mg/m ² / día i.v. en 1-2 horas infusión día 2 – 6		■	■	■	■	■										
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	

Prednisona/Prednisolona 40 mg/m ² /día p.o. dividido en 3 dosis día 1 – 15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dacarbazina 250 mg/m ² /día en 15 - 30-min. inf. día 1 – 3	■	■	■												
Vincristina 1.5 mg/m ² /día i.v., dosis máxima: 2 mg día 1 + 8	■							■							
Ciclofosfamida 500 mg/m ² /día i.v. en 60-min. inf. día 1 + 8 Hhidratación endovenosa con solución glucosa/ salina en un rango de 3 l / m ² / 24 horas	■							■							
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Este esquema de tratamiento adoptado en la estrategia 11-EHP-12 del grupo pediátrico del GATLA iniciado en 2012 cuenta con más de 150 pacientes con un seguimiento mayor a 5 años y resultados en vías de publicación.

LHPLN:

Respecto al subtipo histológico, tanto los niños como los adultos tratados por LHPLN tienen un pronóstico favorable, en particular cuando está localizado (estadio I), como ocurre en la mayoría, y cuyo tratamiento inicial puede ser cirugía sola si la resección es completa. El abordaje quirúrgico debe siempre decidirse sobre la experiencia del grupo tratante y la posibilidad de resección completa siempre y cuando la cirugía no sea mutilante.

Las recomendaciones actuales para el manejo del LHPLN del GPOH-HD Study Group son:

Propone tratamiento de primera línea de baja intensidad para estadios tempranos.

La evaluación de la estadificación y respuesta correcta parece esencial, especialmente cuando se utilizan estrategias de baja dosis.

Para pacientes en estadio IA con resección completa: ver y esperar. Aunque alrededor del 30% de estos pacientes recaerán, el 70% no será tratado con quimioterapia o radioterapia.

En caso de recaída en estadio IA o IIA se sugiere tratamiento con 3 ciclos de CVP.

Para pacientes en estadio IA y resección incompleta o pacientes en estadio IIA: tratamiento de baja intensidad con 3 ciclos de quimioterapia CVP.

En todas las ocasiones, los pacientes y los padres deben ser advertidos del riesgo recaída o transformación en linfoma no Hodgkin (LNH) sobre todo en los infrecuentes casos de enfermedad avanzada, con compromiso infra diafrágico y esplénico.

Para pacientes que no alcancen una remisión completa después de 3 CVP o recaen, la estrategia recomendada es la estrategia para LHc: uso de quimioterapia OEPA-COPDAC y radioterapia de campo involucrado modificada.

Los pacientes en enfermedad en etapa intermedia o avanzada pueden ser tratado de forma similar al tratamiento estándar más reciente para la cHL. Sin embargo, dado que no hay datos sobre la respuesta temprana basada en PET/TC en LHPLN acerca de la posibilidad de omisión de la radioterapia como en pacientes con cHL, estos pacientes deben tratarse con opciones de tratamiento de modalidad combinada.

Alternativamente, considerando el mayor riesgo de transformación a LNH, R-CHOP podría ser la opción más acertada.

Los pacientes recurrentes pueden ser tratados de manera similar a los pacientes con LHc.

Valoración de la respuesta:

Los grupos de colaboración de adultos han reconocido por mucho tiempo la necesidad de estandarización internacional de criterios de evaluación de respuesta para facilitar investigación clínica. Esto condujo a la Clasificación de Lugano publicada por Cheson et al. Sin embargo, esta clasificación no incorporó recomendaciones pediátricas. La comunidad pediátrica internacional, en el mismo sentido, cree que, si bien las recomendaciones de esos informes elaborados por los grupos de colaboración de adultos ofrecen un valioso punto de partida, requieren modificaciones para la aplicación a una población pediátrica prepúber. Durante el Primer Simposio Internacional de Linfoma de Hodgkin en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes (ISCAY AHL) en 2011 en Arlington, Virginia (USA), surgieron nuevas colaboraciones y oportunidades de investigación. Líderes de varios grupos de colaboración pediátrica reconocieron una profunda necesidad de estandarizar los criterios de respuesta para facilitar la interpretación y comparación de estudios clínicos en todo el mundo en el proyecto llamado SEARCH. Actualmente, en pediatría si bien pueden adaptarse gran parte de las recomendaciones para delinear la respuesta metabólica por PET/TC, se sigue utilizando medidas anatómicas para definir la progresión a diferencia que en adultos. En los protocolos actuales descritos, se ha puesto énfasis en el uso de exploraciones por PET/TC para evaluaciones de estadificación y respuesta utilizando la Puntuación de Deauville (D), una escala visual de cinco puntos utilizada para calificar la actividad residual a través de una puntuación numérica del 1 al 5. En general se habla de remisión completa cuando el puntaje de Deauville es menor a 4, aunque esto sería insuficiente para omitir radioterapia sobre todo en pacientes de alto riesgo donde probablemente la mejor medida de remisión completa sea un score menor a 3. Un problema aún presente es la subjetividad de la escala de Deauville y cómo puede variar la interpretación entre evaluadores diferentes.

Linfoma de Hodgkin recaído-refractario (LH R/R):

Ante un paciente pediátrico con LH R/R lo primero que debe imponerse es la confirmación por biopsia. Una vez confirmada, la elección del esquema de rescate debe elegirse en función de las características del paciente ya que no existe una diferencia sustancial entre las opciones disponibles en lo que se refiere a la posibilidad de RC. Es importante mencionar si, que los esquemas en base a gemcitabina ofrecen la ventaja de no comprometer la colecta. No todos los pacientes requerirán TAMO (pacientes con recaída tardía, bajo riesgo inicial, sin enfermedad extranodal o síntomas B en la recaída). Sin embargo, para la mayoría el estándar de tratamiento continúa siendo las altas dosis de quimioterapia y el trasplante autólogo de médula ósea. Se sugiere no insistir con el mismo esquema de rescate si luego de dos ciclos no se evidenció respuesta, y anticipar el uso de nuevas terapias cuanto mayor sea el riesgo del paciente. El objetivo es la RC metabólica y el tiempo en que se logra es importante. En un paciente con alto riesgo de recaer luego del trasplante es importante considerar la terapia de mantenimiento luego del TAMO.

Bibliografía

- Schellong G, Horning I, Bramswig J, et al. Favorable outcome of childhood Hodgkin's disease with OPPA-COPP chemotherapy and additional radiation therapy. SIOP (Abstract) 1987; 19: 132.
- Schellong G, Bramswig J, Horning I, et al. Combined modality treatment for stage IA/B and IIA Hodgkin's disease: The experience of the German Pediatric Study Group. DAL HD in 356 patients since 1978. SIOP, 1992; 24: 440 (Abstract p197).
- James B. Nachman, Richard Sposto, Philip Herzog, Gerald S. Gilchrist, Suzanne L. Wolden, John Thomson, Marshall E. Kadin, Paul Pattengale, P. Charlton Davis, Raymond-J. Hutchinson, and Keith White for the Children's Cancer Group. Randomized Comparison of Low- Dose Involved-Field Radiotherapy and No Radiotherapy for Children with Hodgkin's Disease Who Achieve a Complete Response to Chemotherapy. J Clin Oncol 2002, 20: 3765-3771.
- Behrendt H, Brinkhuis M, and Van Leeuwen EF. Treatment of childhood Hodgkin's disease with ABVD without radiotherapy. Med Pediatr Oncol 1996; 26:244-8.
- Yaniv I, Saab A, Cohen IJ, et al. Hodgkin's disease in children: Reduced tailored chemotherapy for stage I-II disease. J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18(1): 76-80.
- Sackmann Muriel F, Bonesana AC, Pavlovsky S, Papendieck C, Morgenfeld M et al. Hodgkin's disease in childhood. Therapy results in Argentina. Am J Pediatr Hematol Oncol 1981, 3: 247-254.

- Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K et al. Response adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin disease: An interim report at 5 years of the German GPOH HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1209-1218
- Doerffel W et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: Analysis and outlook. *Klin Padiatr*,2003; 215:139-145
- Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk adapted response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate and high-risk Hodgkin Lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009; 114: 2051-2059 41
- Swartz CL, Constine LS, Early response based Therapy for Children with Hodgkin Lymphoma: A Surrogate for using biology to effect cure and Minimize toxicity. 2010 Educational Book American Society of Clinical Oncology. 46th Annual Meeting
- Behrendt H, Brinkhuis M, and Van Leeuwen EF. Treatment of childhood Hodgkin's disease with ABVD without radiotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26:244-8.
- Diehl V, Thomas RK, Re D. Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. *Lancet oncol* 2004; 5: 19-26.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe E, et al. Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630-6.
- Borchmann P, Engert A. The past: what we learned in the last decade. *Hematology, ASH, Education Program Book* 2010; 101-107.
- Gordon L, Hong F, Fisher R, et al. A randomized phase III trial of ABVD vs Stanford V +/- radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin's Lymphoma: an intergroup study coordinated by the ECOG. *Blood* 2010; 116:185, abstract 415.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D- glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic store in advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: a report from a joint Italian, Danish study. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3746-3752.
- Donaldson SS. Finding the Balance in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30:3158-3159.
- O'Brien MM, Donaldson SS, Whittemore MR, et al. Second malignant neoplasms among survivors of pediatric Hodgkin disease treated with low dose radiation (15-25.5 Gy) And chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:519s (suppl;abstr 10003)
- Friedman DL, Wolden S, Constine K, et al: AHPD0031: A phase III study of dose- intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma- A report from the COG. *Blood* 116:766,2010(abstr).
- Mauz-Körholz C et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr* 2015; 227: 314–321
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fosså A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3680-6.
- Jamie E. Flerlage et al. Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAHL): Methodology statement. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26421

Anexo de tratamientos

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 <500PMN/mm³ y se reducen un 20% si existió neutropenia <500/mm³ y/o plaquetopenia <20.000/mm³.

Hyper CVAD

Ocho ciclos alternando HyperCVAD con altas dosis de metotrexato (MTX)yAra-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 (doxorubicina)	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 <0.1 µM. 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 $1 \times 10^9/L$ (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24 hs) y el recuento de plaquetas mayor a $60 \times 10^9/L$.

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 3 hs.

< 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 colectan 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

IGEV

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

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 bolo 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*)